NGUYỄN THỊ CHÍNH (chủ biên)
TRƯƠNG THỊ HÒA

VI SINH VẬT Y HỌC

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI

VI SINH VẬT Y HỌC

Cuốn sách này có thể dùng cho các cán bộ, sinh viên sinh học và chuyên ngành Vi sinh vật học. Đặc biệt đối với những ai muốn hiểu một cách sâu sắc về những vi sinh vật gây bệnh cho người và động vật nghiêm trọng nhất hiện nay.

Hiểu rõ hơn tại sao từ một tế bào bình thường lại có thể trở thành tế bào ung thư. Hiểu cơ chế và những tác nhân gây nên ung thư, khối u.

MỤC LỤC

Trang

MỞ ĐẦU

Những kiến thức chính xác về nguyên nhân của các bệnh nhiễm trùng, sớm nhất cũng đã được biết đến từ cách đây hàng nghìn năm, còn các khái niệm về dịch tễ học thì cũng đã được biết đến từ thời cổ xưa. Vào thế kỷ XVI, mặc dù chưa biết rõ về các tác nhân gây bệnh nhưng đã có một tác giả là Francastoriu đưa ra học thuyết về các bệnh lây. Ông đã nêu lên được các phương thức truyền bệnh cũng như thời gian ủ bệnh. Sau đó 120 năm, vào năm 1660 Antoni Van Leeuwenhoek mới mô tả những vi sinh vật đầu tiên mà ông thấy được dưới hệ thống kính hiển vi tự tạo. Nếu không có sự phát triển tiếp các thiết bị quang học thì không thể nghiên cứu kỹ hơn về các vi sinh vật - điều này có một ý nghĩa cực kì lớn đối với sự sống. Tiếp theo là những nghiên cứu của Pasteur và Koch. Tuy nhiên những công trình tiên phong về vi sinh vật lại không phải là những nghiên cứu về bệnh ở người mà lại là về quá trình chuyển hóa các chất hóa học lên men và bệnh ở gia súc. Chỉ cách đây gần 200 năm khi mà Pasteur thiết lập học thuyết chống lại thuyết tái sinh và khi Koch nghiên cứu bệnh lao thì căn nguyên của các bệnh nhiễm trùng mới được làm sáng tỏ.

Vào thế kỷ XIX, các tác nhân gây bệnh do vi sinh vật gây nên với hàng loạt các bệnh được phát hiện và qua đó người ta mới có cái nhìn chính xác về các bệnh dịch. Từ đó đã phát hiện thấy có những bệnh xuất hiện chỉ một lần trong đời một người, điều này tạo điều kiện cho những nghiên cứu về miễn dịch học. Nhờ đó mà các virut, vi khuẩn, nấm... gây hàng loạt bệnh cho người và động vật đã được khám phá một cách đầy đủ và chính xác. Đây là chiếc chìa khóa để mở ra mối quan hệ giữa vật chủ và vi sinh vật. Các bệnh nhiễm trùng gây nên bởi các vi sinh vật ký sinh trong cơ thể, ở trường hợp này vi sinh vật được coi là "khách" và con người được coi là "chủ". Những vi sinh vật cơ hội gây bệnh quan trọng như ở một số virut, vi khuẩn, nấm mốc cho đến nay vẫn là nỗi lo lắng của toàn thể nhân loại. Các tác nhân vật lý, hóa học là tác nhân gây biến đổi về cấu trúc di truyền ở vi sinh vật cũng có thể là nguyên nhân phát sinh ra căn bệnh ung thư (ung

thư đại tràng do các vi sinh vật sống trong ruột hoạt động đã phân hủy thức ăn chứa nhiều mỡ, thịt động vật do vi sinh vật phân giải tạo thành methylazoxymethanol - một chất gây ung thư). Những vi sinh vật gây viêm nhiễm có mặt ở tất cả các cơ quan trên cơ thể con người. Tuy nhiên, chúng chỉ gây bệnh khi gặp cơ hội thuận tiện nào đó. Sự ra đời của các chất kháng sinh để chống lại các quá trình xâm nhập của vi sinh vật gây bệnh là sự cứu tinh đối với cuộc sống của con người. Tuy vậy, cho đến nay đã có nhiều vi sinh vật gây bệnh kháng lại thuốc và con người phải lo sợ bởi sự tấn công của bệnh AIDS và ung thư vì những bệnh này đã cướp đi nhiều sinh mạng của nhiều người trên thế giới. Các nhà khoa học đang ra sức tìm kiếm các loại thuốc, vacxin để phòng những bệnh do vi sinh vật gây nên. Vậy vi sinh vật y học là gì?

Vi sinh vật y học là ngành khoa học nghiên cứu các cơ thể vi sinh vật gây bệnh cho người và động vật. Trong vi sinh vật y học người ta đã chứng minh được các quá trình nhiễm bệnh từ vật chủ này đến vật chủ khác; các chủng vi sinh vật gây bệnh cho người và động vật; mức độ lan truyền; nguyên nhân gây bệnh cũng như khả năng miễn dịch của cơ thể và các biện pháp phòng chống bệnh do vi sinh vật gây nên.

Trong quyển sách "***Vi sinh vật y học***" này chúng tôi chỉ đưa ra những nét cơ bản để sinh viên hiểu được những vấn đề mấu chốt trong việc nghiên cứu mối quan hệ giữa vi sinh vật và con người cũng như mầm bệnh phát sinh: các vi khuẩn, nấm xâm nhập qua đường hô hấp; vi sinh vật gây bệnh ngoài da, đường ruột, đường sinh dục; các nhóm virut gây bệnh; sự bảo vệ của cơ thể chống lại sự xâm nhập của các vi sinh vật; sự nhiễm trùng trong bệnh viện. Cuốn sách này có thể chưa cung cấp được đầy đủ những kiến thức cần biết cho sinh viên cũng như bạn đọc. Nhưng những kiến thức đưa ra ở đây đã được đề cập ở nhiều tài liệu mới, cập nhật mà sinh viên cần phải biết và nắm vững. Vi sinh vật y học là lĩnh vực khó, vì đến nay có những bệnh nhân chết rồi mà vẫn chưa tìm ra nguyên nhân và cách điều trị. Chắc hẳn quyển sách còn có nhiều thiếu sót, các tác giả mong nhận được sự thông cảm và góp ý của bạn đọc.

Các tác giả

Sau khi học xong Vi sinh vật y học anh chị sẽ hiểu và biết được:

1. Mối quan hệ giữa con người và vi sinh vật. Vi sinh vật bình thường sống trên da và trong các cơ quan của cơ thể. Những vi sinh vật cơ hội sẽ gây bệnh khi gặp điều kiện thuận lợi.
2. Các mầm bệnh phát sinh. Sự thay đổi về các bệnh điển hình, nguồn gốc các bệnh quan trọng do vi sinh vật, khả năng lây nhiễm và vai trò của dịch tễ học.
3. Những vi khuẩn và nấm xâm nhập qua cơ quan hô hấp: vi khuẩn gây viêm họng, viêm khớp, viêm màng não, bạch hầu, ho gà, lao, hủi... Đặc biệt một số nấm men, nấm mốc cũng gây bệnh đường hô hấp.
4. Vi sinh vật gây bệnh ngoài da và xâm nhập qua da vào các cơ quan bên trong của cơ thể (tụ cầu vàng, trực khuẩn gây bệnh than, vi khuẩn uốn ván...).
5. Vi sinh vật xâm nhập qua đường tiêu hóa và nhóm vi khuẩn đường ruột (*Enterobacteriaceae*).
6. Vi sinh vật gây bệnh đường sinh dục và lây qua đường tình dục (lậu cầu khuẩn, giang mai), vi khuẩn lao đường sinh dục gây vô sinh và virut gây ung thư ở cơ quan sinh dục nữ (HPV), HIV.
7. Các nhóm virut gây bệnh quan trọng đối với người và động vật. Virut và vấn đề ung thư, các tác nhân gây ung thư, cơ chế gây ung thư, những virut gây ung thư. Những đột biến gen gây khối u và ung thư ở người. Đặc biệt là chức năng sinh học của một số protein (P53, P21, pRb) đối với sự tạo thành khối u và ung thư ở người.
8. Cơ chế bảo vệ của cơ thể đối với sự xâm nhập của vi sinh vật. Các yếu tố bảo vệ đặc hiệu và không đặc hiệu.
9. Vấn đề nhiễm trùng ở bệnh viện.

   + Các tác nhân gây nhiễm trùng trong bệnh viện.

   + Vi sinh vật gây nhiễm trùng ở bệnh viện thường gặp.

   + Các nhóm vi sinh vật gây nhiễm trùng đối với bệnh nhân sau khi phẫu thuật hoặc khi cơ thể bị tổn thương.

Chương 1

QUAN HỆ GIỮA CON NGƯỜI VÀ VI SINH VẬT

Sau khi học xong chương này anh, chị có thể biết:

1. Những bàn luận về nguyên nhân gây nên sự nhiễm bệnh.
2. Tầm quan trọng của khu hệ vi khuẩn chí trên và trong cơ thể của chúng ta.
3. Các vi sinh vật sẽ trở thành vi sinh vật gây bệnh khi chúng có điều kiện.
4. Những dẫn chứng được đưa ra cho thấy sự cư trú bình thường của các khu hệ vi sinh vật ở da, mắt, cơ quan hô hấp, tiêu hóa và đường ruột.

Trong khi nghiên cứu về vi sinh vật y học, chúng ta thường quan tâm đến vấn đề vi sinh vật lây nhiễm vì chúng có thể gây nguy hiểm cho vật chủ. Tuy nhiên, để biết được nhiều vấn đề trong chẩn đoán về sự lây nhiễm, điều cần thiết là chúng ta phải biết về hệ vi sinh vật bình thường ở một số vùng trên và trong cơ thể vật chủ.

Điều đáng chú ý là vi khuẩn chiếm một số lượng lớn ở trong và trên cơ thể của chúng ta. Chúng có thể xuất hiện trong 1 tuần, 1 tháng hoặc lâu hơn nữa và sau đó biến mất. Tuy nhiên chúng có thể tồn tại chỉ trong một thời gian ngắn như một tác nhân gây bệnh ngắn ngủi.

Chúng ta có thể phân loại các vi sinh vật này như: vi sinh vật cơ hội là nguyên nhân gây bệnh vào bất kỳ lúc nào và làm cho chức năng miễn dịch bị yếu đi, trong đó *Staphylococcus aureus* là ví dụ điển hình. Khoảng 25% số người mang tụ cầu khuẩn trong mũi và cuống họng nhưng vẫn không cảm thấy đau kể cả lúc bị ốm. Nếu như những người bị mác bệnh sởi hoặc bệnh cúm thì những tụ cầu khuẩn này có thể xâm nhập vào phổi và gây viêm phổi trầm trọng. Có thể dẫn chứng thêm trường hợp khác là sự nhiễm bệnh một cách ngẫu nhiên *Escherichia coli* hoặc *Proteus vulgaris* trong quá trình tiêu hóa. Cả hai loài trên có thể là một phần của hệ vi sinh vật bình thường ở ruột già và phần lớn không nhiễm vào cơ quan bài tiết nước tiểu nếu như chúng không được truyền một cách trực tiếp vào môi trường, mà ở đó chúng có thể sinh trưởng và phát triển. Hiện tượng tương tự có thể nhận thấy đối với các vi khuẩn hình que, Gram âm và kị khí bắt buộc trong khu hệ vi sinh vật của ruột già. Tuy nhiên, vết thương do tai nạn, sẩy thai, do thụ tinh nhân tạo hoặc việc dùng dụng cụ tránh thai trong tử cung (thiết bị này có thể đưa vào lỗ hổng màng bụng), có thể dẫn đến áp xe và tỷ lệ tử vong cao.

Lưu ý: *Nhiều loài vi sinh vật bình thường trong cơ thể chúng ta hoạt động như những vi sinh vật cơ hội, là nguyên nhân gây bệnh bất cứ lúc nào khi hệ miễn dịch của cơ thể yếu đi. Chúng có thể gây bệnh nếu có được môi trường thích hợp, điều đó có thể là do các vết thương hoặc do khả năng lây lan.*

Một nhóm khác không phải là hệ vi sinh vật bình thường mà đại diện cho các vi sinh vật gây bệnh, cũng có mặt với một số lượng lớn nhưng không phải là nguyên nhân gây bệnh. Nhóm này bao gồm *Neisseria memingidis* là tác nhân của bệnh dịch viêm màng não. Nhiều người không mang vi khuẩn viêm màng não trong hệ hô hấp của mình nhưng vẫn có thể bị lây từ người khác, đó cũng là nguyên nhân gây bệnh. Một số ví dụ khác của nhóm này là *Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus),* có thể sinh trưởng và phát triển nhưng không có triệu chứng gây bệnh ở 20-40% số người khỏe mạnh (và thậm chí tỷ lệ này cao hơn vào mùa đông) nhưng cũng là nguyên nhân chính của bệnh viêm phổi ở người. Tương tự *Streptococcus hemolytic* là nguyên nhân gây sốt và gây viêm họng cho một số người khỏe mạnh khi có tác nhân gây bệnh này nhưng không có triệu chứng biểu hiện lâm sáng (bảng 1).

Bảng 1. **Danh sách một số vi sinh vật gây bệnh**

Vi sinh vật	*Gây bệnh*
Neisseria meningitidis	Viêm màng não
Streptococcus pyogenes	Viêm hầu, viêm họng
S. agalactae	Viêm màng não mới và nhiễm trùng máu
S. pneumoniae	Viêm phổi và viêm tai giữa
Haemophilus influenzae	Viêm màng não, viêm tai giữa, viêm nắp thanh quản
Salmonella typhi	Sốt thương hàn
Shigella sp.	Bệnh lỵ
Chlamydia trachomatis	Bệnh viêm khung chậu
Neisseria gonorrhoeae	Bệnh lậu
Staphylococcus aureus	Viêm phổi, hội chứng độc tố,nhiễm trùng máu
Escherichia coli	Nhiễm hệ thống niệu đạo (viêm đường tiết niệu), viêm đại tràng

Những ví dụ ở trên cho thấy có một số vi sinh vật sống bình thường trong cơ thể không gây bệnh, nhưng cũng có thể gây nên một

số bệnh nguy hiểm khi chúng có cơ hội phát triển, nên được gọi là vi sinh vật cơ hội. Vài thập niên vừa qua nền khoa học kỹ thuật phát triển không ngừng đã cho phép chúng ta nghiên cứu sâu được những khu hệ vi sinh vật cư trú bình thường ở trong và trên cơ thể con người. Qua nghiên cứu người ta đã xác định được những giống, loài vi sinh vật gây bệnh, không gây bệnh và khả năng chúng phá hủy tế bào trong cơ thể. Khi phân lập ở trong phân người, các nhà khoa học đã khám phá được khả năng gây bệnh đường ruột là do một nhóm virut chứ không phải là vi khuẩn gây bệnh đường ruột. Những virut này lại không biết rõ nguồn gốc của nó nên đã được gọi là virut "mồ côi". Nó có thể gây bệnh đường ruột bất cứ lúc nào và có thể không gây bệnh ở người này nhưng lại gây bệnh ở người khác. Đây chính là virut gây bệnh đường ruột ở người có tên là ECHOVIRUS (Enteric-cytopathogenic - Human - Orphan - Virus). Tương tự như vậy, người ta cũng đã xác định được một số vi khuẩn cư trú ở họng và vòm họng, ngoài vi khuẩn còn có virut nhóm Adenovirus gây viên đường hô hấp. Nhóm virut này khi gặp điều kiện thuận lợi sẽ phá hủy các tế bào đường hô hấp, nhân lên mạnh mẽ gây cho người bệnh ho kéo dài, lúc này có thể có cả vi khuẩn cơ hội cùng hoạt động.

Lưu ý: *Nhiều người có thể mang virut và vi khuẩn có thể không gây bệnh hoặc gây bệnh, nhưng không có triệu chứng biểu hiện, họ có thể là nguồn lây nhiễm bệnh cho người khác qua con đường tiếp xúc. Khi có điều kiện thuận lợi, những vi sinh vật không gây bệnh ở người này nhưng có thể trở thành gây bệnh ở người khác.*

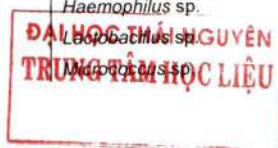
1.1 Khu hệ vi khuẩn chí

Trước khi sinh ra, cơ thể của trẻ chưa có hệ vi sinh vật bình thường, tuy nhiên trong quá trình sinh trưởng, cơ thể của trẻ có thể bị nhiễm vi sinh vật từ cơ thể mẹ và môi trường bên ngoài, sau đó bị nhiễm từ thức ăn. Một số vi sinh vật đã được tìm thấy chúng nơi cư trú trong nhiều bộ phận của cư thể. Ở các vùng bên trong và trên cơ thể của người đã xác định được sự có mặt của khu hệ vi sinh vật tự nhiên này là rất phong phú, trong đó có nhiều loài có khả năng gây

bệnh khi có cơ hội. Dưới đây là khu hệ vi sinh vật bình thường đã được tìm thấy ở cơ thể người (bảng 2).

***Bảng 2.* Những nơi cư trú của hệ vi sinh vật bình thường**

Vùng cơ thể	*Vi sinh vật*
Chung ở da	*Acinetobacter* sp.
	Candida albicans và một số nấm men khác
	Micrococcus sp.
	Neisseria sp.
	Peptostreptococcus sp.
	Propionibacterium acnes
Phía tai ngoài	*Corynebacterium* sp.
	Mycobacterium sp.
	Staphylococcus aureus
	Staphylococcus epidermidis
Ở nách và bẹn	*Corynebacterium* sp.
	Mycobacterium smegmatis
	Staphylococcus epidermidis
Ở mắt	
(Lớp kết mạc)	*Corynebacterium* sp.
	Haemophilus influenzae
	Neisseria sp.
	Staphylococcus epidermidis
	Viridans streptococci
Cơ quan hô hấp	
Ở miệng và amidan	*Actinomyces* sp.
	Bacteroides sp.
	Bifidobacterium sp.
	Candida albicans và một số nấm khác
	Corynebacterium sp.
	Coliforms
	Fusobacterium sp.
	Haemophilus sp.
	Lactobacillus sp.
	Micrococcus sp.



Vùng cơ thể	*Vi sinh vật*
Ở mũi và hầu	*Neisseria* sp. *Peptostreptococcus* sp. *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pneumoniae* *Treponema denticum* *Weillonella* sp. *Viridans streptococci* *Corynebacterium* sp. *Haemophilus* sp. *Neisseria* sp. *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pneumoniae*
Thanh quản, khí quản, phế quản, phổi và xoang mũi phụ	Hệ vi sinh vật bình thường không vĩnh cửu.
Đường ruột	
Dạ dày	Không có hệ vi sinh vật tự nhiên
Ruột	
Tá tràng	Thường không có gì.
Ruột hồi trên	Thường không có hoặc rất ít vi sinh vật
Ruột hồi dưới và ruột già	*Achromobacter* sp. *Bacteroides* sp. *Bifidobacterium* sp. *Candida albicans* và một số nấm men khác *Clostridium* sp. bao gồm *C. tetani* và *C. perfringens*. Các cơ quan ruột có *Enterobacteriaceae* *Eubacterium* sp. *Fusobacterium* sp. *Lactobacillus* sp. *Peptostreptococcus* sp. *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus* *Viridans streptococci*

Vùng cơ thể	*Vi sinh vật*
Đường niệu - dục (đường tiết niệu và sinh dục)	
Bàng quang	Không có gì
Niệu đạo (phần trước)	*Acinetobacter* sp.
	Candida albicans và một số nấm khác
	Corynebacterium sp.
	Các cơ quan ruột có *Enterobacteriaceae*
	Mycobacterium sp.
	Mycoplasma sp.
	Neisseria sp.
	Trichomonas vaginalis
Âm đạo	*Candida albicans*
	Corynebacterium sp.
	Các cơ quan ruột có *Enterobacteriaceae*
- Trước khi đến tuổi dậy thì và sau khi mãn kinh	*Micrococcus* sp.
	Staphylococcus epidermidis
	Viridans streptococci
- Giữa tuổi dậy thì và trước khi mãn kinh	*Acinetobacter* sp.
	Bifidobacterium sp.
	Candida albicans và một số nấm men khác
	Clostridium sp.
	Corynebacterium sp.
	Fusobacterium sp.
	Streptococci nhóm B
	Haemophilus vaginalis
	Lactobacillus acidophilus và *Lactobacilli* khác
	Mycobacterium sp.
	Mycoplasma sp.
	Peptostreptococcus sp.
	Trichomonas vaginalis
	Viridans streptococci

Hầu hết vi sinh vật sống ở môi trường bên ngoài, nên hiển nhiên cơ thể người không phải là môi trường sống thuận lợi của chúng. Nét đặc trưng của đời sống vi khuẩn chí là: nhiệt độ trong cơ thể người, chất dinh dưỡng sẵn có và độ pH ảnh hưởng lên sự sống sót của chúng. Bởi vì trong điều kiện này, sự thay đổi ở các chỗ khác trong cơ thể người dẫn đến sự khác nhau giữa các vùng của hệ vi sinh vật bình thường trong cơ thể. Hệ vi sinh vật được tạo thành thực sự có lợi cho cơ thể người vì chúng ngăn ngừa sự sinh trưởng nhanh của những vi sinh vật không mong muốn. Sự phá hủy của hệ vi sinh vật bình thường làm phá vỡ hiện trạng cân bằng bảo vệ của vi sinh vật, kết quả đã dẫn đến sự phát triển của vi sinh vật có hại, điều này có thể thấy rõ ràng qua phổ kháng sinh. Ví dụ: hệ vi sinh vật ở ruột và âm đạo bị phá hủy phần lớn bởi những chất kháng sinh, trong khi đó nấm men *Candida albicans* có thể kháng lại chất kháng sinh diệt vi khuẩn, còn nấm men không bị ức chế khả năng phát triển nên đã trở thành loài chính có thể phát triển mạnh. Có thể thấy qua ví dụ về sự phức tạp trong cách điều trị bệnh bằng thuốc kháng sinh đối với bệnh viêm dạ dày, ruột do *Pseudomembranes colitis*. Hội chứng này có thể là sự kết hợp của một số vi sinh vật kháng lại chất kháng sinh. Kháng sinh clindamycin và lincomycin đã được biết đến và sử dụng một cách thường xuyên. Liệu pháp chữa bệnh tiêu chảy do viêm dạ dày gây ra thường dùng tối thiểu hai loại kháng sinh clindamycin và lincomycin và điều này được giải thích vào năm 1978 khi người ta biết việc dùng những chất kháng sinh đã gây nên sự phát triển nhanh của vi khuẩn đường ruột *Clostridium difficile*. Giải thích vấn đề này có thể do vi khuẩn này đã sản sinh ra enterotoxin gây nên bệnh viêm dạ dày hoặc một sự viêm tấy của ruột. Điều quan trọng là *C. difficile* có thể tồn tại như hệ vi khuẩn chí trong ruột nhưng lại có thể là nguyên nhân gây bệnh quan trọng vì khi điều trị bằng kháng sinh kéo dài có thể phá hủy nhiều hệ vi sinh vật bình thường khác trong khu hệ vi sinh vật đường ruột và cho phép *C. difficile* phát triển trong ruột mà không bị kiềm chế.

Ngoài ra, cơ chế sinh lý của cơ thể người có khả năng giới hạn hoặc ngăn cản sự tham gia của vi sinh vật. Hoạt động của các mao

mạch trong hệ hô hấp đẩy lớp nhầy (dính các vi khuẩn) chuyển động ra khỏi hệ hô hấp. Hàm lượng axit, độ pH của dạ dày cũng không thuận lợi cho hầu hết các vi sinh vật. Quá trình bài tiết nước tiểu ra ngoài cũng có khuynh hướng ngăn cản sự xâm nhập sâu của vi sinh vật vào cơ quan bài tiết hoặc đẩy vi sinh vật ra ngoài.

Ví dụ bệnh do vi sinh vật mang đến, sinh ra một cách thường xuyên có thể lan truyền nhưng không gây triệu chứng.

Thực chất cơ thể chúng ta có hệ vi sinh vật bình thường đặc trưng. Nhưng khi hệ vi sinh vật bình thường bị phá hủy sẽ có thể dẫn đến sự phát triển nhanh của các vi sinh vật không mong muốn trong cơ thể như *Candida albicans* và *Clostridium difficile.* Vì vậy, chúng ta cần phải bảo vệ hệ vi sinh vật tự nhiên của cơ thể.

1.2 Lớp da

Da là tổ hợp phức tạp được cấu thành bởi nhiều lớp tế bào và có vô số lỗ hở như là tuyến nhầy, tuyến mồ hôi, nang tóc. pH của da thông thường từ 5-6, nhân tố này chịu trách nhiệm chính hạn chế quá trình sinh trưởng của nhiều loại vi khuẩn, mặc dù da (đặc biệt là da tay) là đối tượng nghiên cứu hệ vi sinh vật bình thường. Vùng da ẩm ướt như ở nách có vi sinh vật sống dày đặc hơn vùng da tương đối khô như ở cẳng tay. Ví dụ có thể thấy rằng, bên dưới cánh tay ẩm ướt có số lượng vi khuẩn khoảng 1 triệu trên 1 cm^2.

Mặc dù chỉ vài vi khuẩn có thể được tìm thấy ở trên bề mặt da, nhưng nhiều hệ vi sinh vật hoặc vi khuẩn lại có ở khe hở của nang tóc, do đó sự nhiễm trùng có thể bắt đầu qua các lỗ hổng này.

Lớp da lộ ra môi trường bên ngoài nên độ pH, hàm lượng muối và khuynh hướng khô của da sẽ hạn chế số lượng vi khuẩn được tạo thành thông thường như *Propionibacterum acnes* là hệ vi khuẩn của da. Việc sản sinh ra các axit propionic bởi vi khuẩn này đã kìm hãm vi khuẩn gây bệnh và ảnh hưởng đến sự phát triển của nhiều vi sinh vật khác như vi khuẩn thường có ở trên da (*Staphylococcus epidermidis*, *S.aureus* được tạo thành với số lượng nhỏ hơn nhiều).

Các vi sinh vật thường xuyên được tìm thấy trên da như *Corynebacterium* sp., *Micrococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., và *Neisseria* sp. với số lượng rất khác nhau. Tất nhiên, có thể nấm men gây bệnh như *Candida albicans* cũng xuất hiện. Vi sinh vật từ các cơ quan trên cơ thể có thể tiết ra chất làm lắng cặn trên da, có thể gây nhiễm công khai. Nách và cơ quan sinh dục ngoài thường xuyên là nơi ẩn náu của vi sinh vật không gây bệnh như các vi khuẩn sinh axit, vi khuẩn lactic.

1.3 Mắt

Điều ngạc nhiên ở mắt là nơi có vi khuẩn hiếu khí, nó lại là nơi ít nhạy cảm với bệnh tật. Giải thích cho hiện tượng này là vì mắt tiết ra nhiều enzim như lyzozym (cũng được tìm thấy ở nhiều phần khác của cơ thể). Đây là nguyên nhân làm giảm nhiễm (do lyzozym thủy phân peptidoglycan của vách tế bào vi khuẩn) nhiều loại vi khuẩn. Hoạt động của enzim lyzozym có trong nước mắt đã giúp loại bỏ được nhiều vi sinh vật ra khỏi mắt.

Số vi sinh vật trên da có thể tìm thấy ở màng kết mạc. Thường các vi sinh vật này gồm *S. epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* sp., *Staphylococcus epidermidis* và *Corynebacterium serosis*. Một số vi sinh vật khác thỉnh thoảng được phân lập ra từ màng kết mạc của những cơ thể khỏe mạnh gồm *Streptococcus pneumoniae* (vi khuẩn Gram dương hình que) và ở họng là *Viridans streptococci*, chúng cũng là hệ vi khuẩn bình thường của da được bảo vệ một phần bởi axit propionic do *Propionibacterium* sinh ra. Trong nước mắt có chứa enzim lyzozym và enzim này có thể thủy phân peptidoglycan của vi khuẩn, bảo vệ mắt không bị các vi khuẩn xâm nhập. Nhưng như vậy không có nghĩa là mắt không bị nhiễm các vi khuẩn cũng như các vi sinh vật khác.

1.4 Cơ quan hô hấp

1.4.1 Đường hô hấp trên

Rất nhiều loại vi sinh vật bị hít vào mũi khi thở, nếu có sự ô nhiễm thì vi sinh vật có thể là tác nhân gây bệnh. Nhưng chúng đã

được lọc ra ngoài bởi lông mũi hay sẽ được giữ lại trên bề mặt ẩm ướt của màng nhầy mũi. Một số vi sinh vật khác đi đến mũi hầu và có thể cư trú ở đó.

Những vi khuẩn thường tìm thấy ở vùng này như *Lactobacillus* sp., *Corynebacterium, Pseudodiptheriticum* và *Viridans streptococci*. Những vi sinh vật kị khí bắt buộc không gây bệnh gồm *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Treponema* sp., *Actinomyces israelii và Weillonella* sp. Những vi khuẩn này có thể là nguyên nhân gây bệnh nghiêm trọng, chúng có thể gây bệnh cho nhiều người. Hệ vi khuẩn này gồm *Streptoccus pneumoniae, S. pyogenes, Staphylococus aureus, Haemophilus influenzae* và *Neisseria meningitidis*. Các vi sinh vật khác được tìm thấy với số lượng ít ở trong cơ quan hô hấp như đã trình bày ở bảng 2.

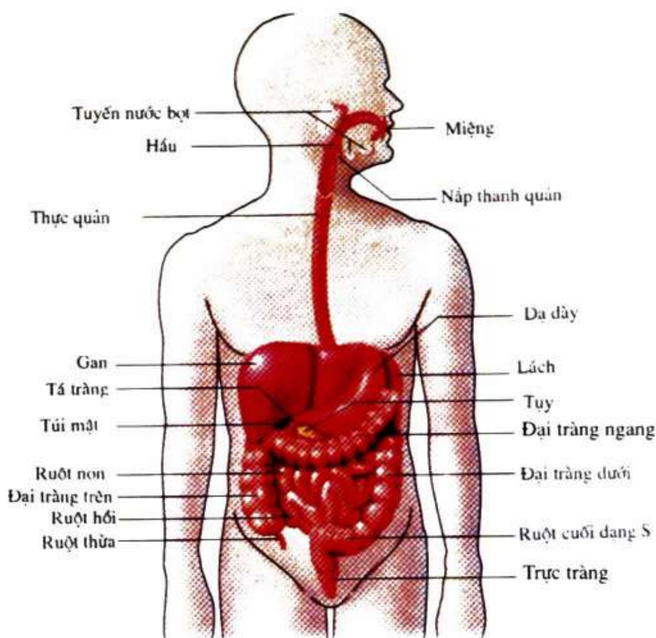
1.4.2 Đường hô hấp dưới

Chỉ vài loài vi sinh vật đặc biệt có thể đi vào thanh quản. Ngoài ra người ta không thể tìm thấy bất kỳ một vi sinh vật bình thường nào trong thanh quản, khí quản, phế quản hoặc phổi. Một lý do (như đã chỉ ở trên) là vi sinh vật đó đã được lọc, giữ lại nhờ đường hô hấp trên. Do vậy, khi đường hô hấp trên phải đi vòng như ở các bệnh nhân mắc bệnh viêm khí quản (khi rạch khí quản và chèn vào đó một ống thở), điều quan trọng dễ nhận ra là sự bảo vệ chủ yếu ở đường hô hấp dưới chống lại khả năng xâm nhập của vi sinh vật là không nhiều. Do vậy cần phải cẩn thận để không cho các vi sinh vật gây bệnh đi vào và làm lây nhiễm khí quản.

Chú ý: *Đường hô hấp trên thường có rất nhiều quần thể vi sinh vật bình thường cư trú nhưng đường hô hấp dưới thường có ít hơn vì vi sinh vật bình thường cũng như những vi trùng, những vi sinh vật gây bệnh đã được lọc ra ngoài bởi các lông mũi ở đường hô hấp trên.*

1.5 Đường tiêu hóa

Đường tiêu hóa là dạng đơn giản nhất, người ta có thể hình dung đường tiêu hóa như một cái ống dài xuất phát từ miệng và kết thúc ở trực tràng (hình 1).



Hình 1. Cấu trúc của hệ tiêu hóa

1.5.1 Miệng và hầu

Các vi sinh vật xâm nhập vào miệng cùng với thực phẩm, đồ uống, tay và hàng loạt những thứ khác mang vi sinh vật.

Có nhiều khó khăn trong việc nuôi cấy một số vi sinh vật có mặt ở trong miệng, vì chúng khó có thể phát triển được khi nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Tuy nhiên, nhiều vi sinh vật có thể được nhận ra như các loài *Lactobacillus, Spirochetes*, hàng loạt các cầu khuẩn (đặc biệt là *Streptococcus viridans*), các loài *Bacillus* sinh bào tử. *Coliforms, Vibrio* và các *Fusiform* có mặt trong khoang miệng.

Điều quan trọng là người ta đã thấy rằng liên cầu khuẩn là những vi khuẩn có mặt cả ở những cơ thể bình thường (ở mồm và miệng hầu). Ở đó cũng có các *Streptococcus* khác, chúng là những

quần thể vi sinh vật không bình thường (mặc dù đôi khi chúng cũng có mặt) và chúng bị tiêu diệt nếu chúng ta phát hiện thấy.

Ta có thể tìm thấy chúng trong danh sách ở phần trên bao gồm rất nhiều vi sinh vật có mặt ở miệng của cơ thể bình thường và không gây bệnh.

Thức ăn trong miệng và khe giữa các răng chính là nguyên nhân làm tăng số lượng lớn các vi sinh vật trong miệng. Chúng ta hãy quan sát quần thể vi sinh vật trong quá trình lên men và tiêu hóa đường nhờ các vi sinh vật không gây bệnh có mặt ở đường miệng, chúng ta sẽ biết được chúng chính là nguyên nhân gây ra bệnh sâu răng và sinh ra những axit làm hỏng răng.

1.5.2 Dạ dày

Mặc dù rất nhiều vi sinh vật có thể vượt qua hàng rào ngăn cản của dạ dày để đi vào đường ruột, nhưng dạ dày không có quần thể vi sinh vật tự nhiên. Hàm lượng axit của nó vừa có tác dụng tiêu diệt các vi sinh vật đã bị nuốt vào trong đường tiêu hóa mặc dù chúng chỉ tiếp xúc trong một thời gian ngắn với dịch dạ dày vào thời điểm mà hàm lượng axit tạm thời bị giảm đi do thức ăn mới được đưa vào.

Trong điều kiện bị bệnh, ví dụ như ung thư dạ dày một số vi sinh vật có thể nhân lên ở vùng này. Gần đây, người ta công bố *Helicobacter pylori* là vi khuẩn Gram dương, có ở tế bào biểu mô làm tiết dịch (dịch nhầy) ở dạ dày. Chúng là nguyên nhân gây ra viêm loét dạ dày hoặc gây nên bệnh viêm dạ dày mãn tính ở một số người có thể dẫn đến ung thư. Một điều thật thú vị là vùng chuyển tiếp của dạ dày đến ruột, đôi khi lại rất quan trọng trong chẩn đoán loại bệnh này.

Nhiều thực phẩm chúng ta ăn vào có chứa axit. Đồng thời nhiều vi khuẩn lại có tính bền axit. Vì vậy, chúng có thể phát triển được trong dạ dày và bằng nhiều phương tiện khác nhau người ta có thể xác định được các vi khuẩn này một cách chắc chắn. Đặc biệt *Helicobacter pylori* chịu được pH rất axit ở dạ dày.

1.5.3 Ruột

Nhiều nhân tố bên ngoài đã có ảnh hưởng đến số lượng vi sinh vật đường ruột. Đồ ăn hằng ngày cũng có thể là một nhân tố quan trọng hoặc biện pháp điều trị thuốc kháng sinh trong khoảng thời gian dài. Trong trường hợp này, khu hệ vi khuẩn chỉ có những biến đổi lớn, những vi sinh vật xuất hiện không bình thường với số lượng lớn (*Candida albicans* hoặc *Clostridium difficile*), ngoài ra còn có những vi sinh vật khác. Tuy nhiên, do sự vắng mặt của vài nhân tố khác không bình thường nên ruột cũng có một số vi khuẩn vẫn tồn tại và có những đặc tính riêng.

1.5.3.1 Ruột non

Trong phần cuối của dạ dày, phần hành tá tràng hoặc ở phần dẫn trên của ruột non tương tự như dạ dày, ở ruột non không có khu hệ vi sinh vật tự nhiên. Những vi sinh vật bắt đầu có thể xuất hiện ở trong ruột non và ruột hồi (đoạn thứ 2 và thứ 3) nhưng ở gần đoạn cuối của ruột hồi, đã có một số lượng lớn vi khuẩn xuất hiện. Chủ yếu những vi khuẩn được tìm thấy ở vùng này bao gồm *Enterococcus faecalis, Staphylococus, Lactobacilli, C. perfringens,* Weillonella *species* và thỉnh thoảng là *E. coli*, nấm men cũng có thể xuất hiện.

1.5.3.2 Ruột già

Vùng này chứa một lượng lớn thức ăn đã tiêu hóa và thức ăn thừa. Đây là điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của vi sinh vật hơn hẳn so với điều kiện thông thường, nghĩa là ruột già có lượng vi sinh vật rất đa dạng. Nhóm lớn nhất là vi khuẩn Gram âm kị khí bắt buộc. Trong số này *Bacteroides* chiếm số lượng lớn, tiếp theo thường là *Fusobacterium*. Nhiều vi khuẩn Gram dương kị khí cũng được tìm thấy như *Clostridium tetani*, *C. perfringens*, *C. difficile*, *C. histolyticum*, *Bifidobacterium* sp., và *Eubacterium* sp..

Ruột già cũng chứa một số lượng lớn vi khuẩn Gram âm kị khí không bắt buộc. Ở đây dễ phát triển những vi sinh vật kị khí bắt buộc hơn nhưng chỉ được tạo thành khoảng 5% so với toàn bộ khu hệ vi sinh vật đường ruột. Phổ biến nhất trong số này là *E. coli*, *Enterobacter*

aerogenes, ***Klebsiella pneumoniae*** và ***Pseudomonas aeruginosa***. Ngoài ra còn tìm thấy ***Enterobacter faecalis***, ***Streptococcus viridans***, ***Spirillum***, ***Borrelia***, ***Treponema*** và thậm chí cả chủng vi khuẩn gây bệnh như *Salmonella* và *Shigella*. Các chủng này có thể phân lập được từ ruột người khỏe mạnh có thể trong trường hợp những bệnh nhân đã bị mắc bệnh do vi khuẩn này trong và sau thời gian bệnh nhân đã hồi phục. Nhóm nấm xuất hiện chủ yếu ở ruột già có *Candida*, *Geotrichum*, *Cryptococcus*, *Penicillium* và *Aspergillus*. Điều đó cho thấy rằng có một số lượng lớn vi sinh vật có thể sinh trưởng trong ruột và có thể nghĩ rằng nó là các vi sinh vật gây bệnh cơ hội.

Một số ít tác giả vẫn cho rằng chúng là các vi sinh vật cơ hội, cộng sinh lẫn nhau và có thể tồn tại trong ruột già. Lĩnh vực này bao gồm cả vi sinh vật mà nó có thể tổng hợp nên phức hợp vitamin K và B để vật chủ sử dụng.

Helicobacter pylori là một trong số các vi sinh vật có thể sinh trưởng được trong dạ dày và là nguyên nhân của bệnh viêm và loét dạ dày, tá tràng. Ruột già có nhiều vi sinh vật kị khí bắt buộc ở các trạng thái khác nhau và dễ ảnh hưởng lẫn nhau.

Điểm quan trọng của các vi sinh vật là sự hình thành nên hệ vi khuẩn chí hầu như là có ích, nhưng đôi khi cũng tích lũy nhiều chất độc (những chất có thể làm hại một cách từ từ trong cơ thể).

Ung thư đại tràng là bệnh chủ yếu ở các nước phương Tây và ít thấy ở châu Á, châu Phi và miền nam nước Mỹ. Tuy nhiên, ở Việt Nam trong những năm gần đây cũng đã xuất hiện ung thư đại tràng do nhiều nguyên nhân. Ngoài ra những người nhập cư từ các nơi có nền kinh tế phát triển thấp của thế giới đến các nước phương Tây cũng rất nhạy cảm với bệnh ung thư này. Do vậy, ung thư đại tràng không được điều khiển về mặt di truyền. Nhiều thông báo cho thấy có sự tương quan một cách rõ ràng giữa việc tiêu thụ thịt bò, mỡ động vật và toàn bộ protein động vật là có liên quan đến ung thư đại tràng. Giả thiết rằng, thức ăn hàng ngày, dưới tác động của khu hệ vi sinh vật bình thường đã tạo nên tiền chất gây ung thư dẫn đến chất gây ung thư (tác nhân ung thư). Số liệu lần đầu tiên được công bố vào

khoảng 25 năm trước ghi lại rằng, sự xuất hiện một cách tự nhiên *methylazoxymethanol (cycasin)* là nguyên nhân gây nên ung thư ruột già. Người ta đã thí nghiệm trên chuột, những con chuột hoàn toàn bình thường không bị độc bởi vi trùng. Thử nghiệm tiếp theo xác định rằng vi khuẩn có trong ruột nhờ *β - glucoside* đã thủy phân các chất có trong ruột để tạo ra *methylazoxymethanol*, đây chính là tiền chất gây ung thư. Hầu hết chất gây ung thư đều làm thay đổi về mặt sinh học (làm tăng mức độ đột biến gen), có thể chứng minh một cách chi tiết về sự có mặt của chất gây ung thư bằng việc kiểm tra Ames, là cách đo lường tỷ lệ đột biến gen trong một số chủng đặc biệt của *Salmonella*.

Một thí nghiệm đã chứng tỏ rằng, khi kháng sinh được đưa vào thịt bò để kháng lại với tiền chất gây ung thư dimethylhydrazine thì khối u chỉ phát triển là 20% so với 74% (khi không bị kiềm chế bởi chất kháng sinh đưa vào).

Các số liệu này được nghiên cứu với thời gian khác nhau và đưa ra kết luận là: hàm lượng thịt bò, chất béo cao từ thức ăn hàng ngày, qua sự trao đổi chất có thể tạo ra tiền chất gây ung thư. Chất này dưới tác động của khu hệ vi sinh vật bình thường ở ruột đã hình thành nên chất gây ung thư – sự hoạt động của vi sinh vật theo cơ chế này là nguyên nhân chính của ung thư đại tràng.

1.6 Đường tiết niệu và sinh dục

1.6.1 Đường tiết niệu

Đường tiết niệu thường là vô trùng, nhưng một lượng lớn vi sinh vật có thể được tìm thấy ở phía bên ngoài đường tiết niệu.

Tuy nhiên vì đường tiết niệu chỉ dài 1cm nên phụ nữ dễ bị viêm đường tiết niệu hơn nam giới. Phụ nữ dễ bị viêm đường tiết niệu là do nhiều nguyên nhân khác nhau. Một số phụ nữ bị nhiễm bởi khu hệ vi sinh vật bình thường do những vết thương hoặc khi giao hợp (giao hợp trong khi có vết thương ở bộ phận sinh dục). Đó là nguyên nhân chính làm tăng khả năng viêm nhiễm đường tiết niệu.

Mycoplasma được phân lập ở đường niệu đạo của cả bệnh nhân nữ và nam. Người ta tin rằng, *Mycoplasma* là nguyên nhân gây nhiễm trùng đường niệu đạo. Người ta cũng tìm thấy chúng ở đường niệu đạo của người khỏe mạnh. *Mycoplasma smegmatis* (một loại vi khuẩn hình que có khả năng sinh axit) có mặt ở cả cơ quan sinh dục ngoài của nam giới và nữ giới. Loài này có hình thái tương tự như hình que, có bào tử (giống loài *Bacillus*) nhưng có thể phân biệt dễ dàng vì chúng mọc nhanh trên môi trường thí nghiệm.

1.6.2 Đường sinh dục nữ

Giữa thời kỳ dậy thì và trước thời kỳ mãn kinh, vùng âm đạo có pH axit, kết quả này là do estrogen đã kích thích các tế bào biểu mô âm đạo tổng hợp glycogen. Sự có mặt của glycogen tạo quá trình lên men tạo axit lactic nhờ các vi khuẩn *Lactobacillus* có ở đó làm cho pH xấp xỉ 4 ở dịch tiết âm đạo. Giá trị pH thấp có tác dụng bảo vệ cho âm đạo chống lại sự xâm nhập của nhiều vi sinh vật khác.

Sau thời kỳ mãn kinh, sự thiếu estrogen làm giảm lượng glycogen thì hầu hết *Lactobacillus* bị chết và được thay thế bằng *Corynebacterium,* nấm men, các vi sinh vật đường tiêu hóa và các cầu khuẩn kị khí, vào thời điểm này dịch tiết của âm đạo trở nên kiềm đã tạo điều kiện cho nhiều vi sinh vật có thể sinh trưởng và phát triển gây nên viêm nhiễm đường sinh dục nữ đối với những người đã mãn kinh.

1.7 Máu

Về nguyên tắc mà nói nếu không có bệnh, các vi sinh vật không được tìm thấy trong máu hoặc trong các mô khác. Máu thường là vô trùng. Mặc dù vi khuẩn có thể đi vào trong máu qua chỗ bị thương, vết xước da (có thể xảy ra khi đánh răng) hoặc thậm chí là thức ăn khi đi qua đường tiêu hóa. Các vi sinh vật có trong máu nhanh chóng bị các bạch cầu bao bọc và tiêu diệt.

Tuy vậy, đây không phải là hiện tượng điển hình đối với virut. Ở giai đoạn đầu tiên, hầu hết các bệnh do virut đều có một thời kỳ tiềm

ẩn (thời gian từ khi nhiễm cho đến khi xuất hiện triệu chứng bệnh) thường là một tuần, mặc dù đôi khi thời kỳ tiềm ẩn này ngắn chỉ một ngày hoặc đối với một số loài khác thì có thể kéo dài đến một tháng. Trong thời kỳ này, virut có thể lưu thông trong máu và do vậy nó là mối nguy hiểm trong việc truyền máu. Ví dụ khi bị nhiễm virut viêm gan B, virut này có thể được tìm thấy trong máu sau một vài tháng hoặc thậm chí một vài năm sau khi phục hồi bệnh. Các ngân hàng máu ngày nay phải thường xuyên được kiểm tra để xem có mặt tất cả các kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B không, và nhờ vậy sẽ giảm rủi ro lan truyền bệnh tật qua đường truyền máu. Virut gây bệnh AIDS có thời kỳ tiềm ẩn dài đến mười năm, trong thời gian đó nó có thể được lan rộng theo con đường máu. Do vậy, phải kiểm tra máu dùng để truyền nhằm phát hiện sự có mặt của kháng thể đối với virut gây bệnh AIDS. Tại các ngân hàng máu cũng từ chối nhiều loại máu từ những người bị bệnh sốt rét, giang mai và các bệnh lây truyền khác. Những trường hợp rủi ro là đều do những người cho máu đang nhiễm các vi sinh vật trong thời kỳ tiềm ẩn và không ý thức được rằng máu đã bị nhiễm có thể là nguyên nhân gây nên hàng loạt bệnh cho người nhận máu.

1.8 Tổng kết

Các vi sinh vật tạo nên một khu hệ bình thường ở các vùng khác nhau của cơ thể, chúng tồn tại vài tuần hoặc vài tháng rồi biến mất. Hầu hết được coi là vi sinh vật cơ hội vì gần như tất cả chúng là nguyên nhân gây bệnh cho từng cá nhân khi mà các hàng rào chống sự xâm nhiễm hoặc các cơ chế miễn dịch đã bị mất tác dụng. Trong quần thể vi sinh vật của khu hệ vi sinh vật thường có một số lượng lớn vi sinh vật có khả năng gây bệnh, đó chính là những vi sinh vật gây bệnh cơ hội.

Những vùng của cơ thể có quần thể vi sinh vật lớn như da, mắt, đường hô hấp trên, miệng, hầu, đường tiêu hóa, đường sinh dục và đường tiết niệu. Các vi sinh vật này được tìm thấy khác nhau trong mỗi vùng của cơ thể.

Câu hỏi kiểm tra

1. Vì sao hầu hết các vi sinh vật tạo nên khu hệ vi sinh vật bình thường lại được đề cập đến như là vi sinh vật cơ hội?
2. Những nhân tố nào ảnh hưởng đến quần thể vi sinh vật ở các vùng khác nhau của cơ thể. Đưa ra một vài ví dụ?
3. Vì sao máu không có khu hệ vi sinh vật tự nhiên?
4. Những vi sinh vật nào được tìm thấy là những cá thể bình thường ở các vùng khác nhau của cơ thể? Nêu một số ví dụ? Khi nào chúng trở thành nguyên nhân gây bệnh?
5. Nguyên nhân nào có ý nghĩa chính trong việc tìm ra *M. smegmatis* trong nước tiểu?
6. Lyzozym là gì? Nó có phản ứng gì để bảo vệ cho cơ thể?
7. Ở điều kiện nào thì các vi sinh vật có thể nhân lên trong dạ dày?
8. Các khu hệ vi sinh vật đường ruột có lợi như thế nào đối với vật chủ?
9. Vi khuẩn làm thế nào để đi vào được bàng quang gây nên viêm đường tiết niệu?
10. Những nhân tố nào đóng góp vào việc ngăn chặn sự định cư của vi khuẩn ở khí quản hoặc ở phổi?

Chương 2
GIỚI THIỆU VỀ MẦM BỆNH PHÁT SINH

Sau khi nghiên cứu chương này, chúng ta có thể hiểu và biết được:

1. Trao đổi, thảo luận những bệnh điển hình trong hơn một thế kỷ qua và danh sách các nhân tố có tác động đối với những sự biến đổi này.
2. Giải thích tại sao sự lây nhiễm bởi khu hệ vi sinh vật bình thường được coi như không phải là mầm bệnh phát sinh nhưng cách đây 30 - 50 năm về trước lại là nguyên nhân gây nhiễm phổ biến.
3. Định nghĩa dịch tễ học là gì? những nét đại cương về những vấn đề mà dịch tễ học cần phải giải quyết.
4. Mô tả trách nhiệm chính của trung tâm kiểm tra bệnh.
5. Thảo luận các biện pháp khác nhau để chẩn đoán bệnh truyền nhiễm.
6. Miêu tả quy trình lấy mẫu xét nghiệm và dự báo các biện pháp bảo quản mẫu bệnh phẩm cho đến khi đưa đến phòng thí nghiệm chẩn đoán bệnh.
7. Phần này nhấn mạnh đến việc thay đổi từ nghiên cứu đặc điểm chung của vi sinh vật đến sự nghiên cứu những biến đổi phức tạp xảy ra khi một vi sinh vật đặc biệt xâm nhập và gây nên bệnh truyền nhiễm ở người mang nó. Đồng thời cũng giới thiệu cho bạn đọc những ảnh hưởng khác nhau của chúng và những bệnh truyền nhiễm có thể bị mắc phải.

2.1 Sự thay đổi trong các bệnh điển hình

Đã hơn 100 năm kể từ khi các nhà khoa học nhận biết được thuyết mầm bệnh. Từ đó, quan điểm về mối quan hệ giữa con người và các vi sinh vật phát sinh mầm bệnh đã thay đổi. Nhưng hạn chế đó là một vấn đề thách thức lớn trong việc kiểm soát các vi sinh vật truyền nhiễm. Trong thế kỷ 19, các bệnh viện của chúng ta chứa đầy những cạm bẫy chết người này. Tuy nhiên, những kỹ thuật mới đã cứu sống nhiều người và đã đạt được kết quả tốt đối với một số bệnh truyền nhiễm mới xuất hiện gần đây mà những bệnh này vài chục năm trước lại là vấn đề nghiêm trọng.

Trong thế kỷ vừa qua, chúng ta biết rằng vi sinh vật là nguyên nhân gây ra nhiều bệnh như: Bệnh tả, bệnh lao phổi, bệnh sốt thương hàn và các bệnh truyền nhiễm từ gia súc, gia cầm sang người. Ngoài ra, người ta cũng nhận thấy một cách chính xác hơn về hàng loạt các bệnh xảy ra do vi sinh vật đã được truyền từ người sang người hoặc từ động vật sang người. Vấn đề này đã mở ra ngành khoa học mới là dịch tễ học (nghiên cứu các bệnh xảy ra trong bất kỳ một cộng đồng nào). Nhờ có dịch tễ học nên đã biết được nơi xảy ra dịch bệnh để kịp thời phá vỡ mối liên kết trong chuỗi lây truyền. Ví dụ như cần vệ sinh nước uống một cách triệt để hơn thì các bệnh như sốt thương hàn, bệnh tả, bệnh lị sẽ chấm dứt; kiểm tra việc diệt muỗi ở thành thị đối với các bệnh sốt vàng da, sốt rét và dùng các chất khử trùng và kỹ thuật vô trùng dụng cụ phẫu thuật làm giảm tỉ lệ mắc bệnh do nhiễm từ dụng cụ phẫu thuật vào cơ thể.

Cũng trong thế kỷ 19, các nhà khoa học đã phát hiện ra rằng từng cá thể riêng biệt có thể được bảo vệ khỏi các bệnh truyền nhiễm bằng các chất nhân tạo có khả năng tạo miễn dịch. Vào giữa thế kỷ 20 các bệnh như bạch hầu, uốn ván, bại liệt có thể được ngăn chặn bởi vacxin phòng bệnh do Nhà nước quản lý và trong suốt 25 năm qua, hiệu quả của vacxin đã trở nên có ích với nhiều loại bệnh truyền nhiễm khác nhau.

2.2 Các bệnh quan trọng của vi sinh vật

Thành quả đã đạt được trong lĩnh vực sinh học phân tử có thể dẫn chúng ta tới tình trạng tự mãn. Tuy nhiên, khi những bệnh truyền nhiễm mới xuất hiện và được quan tâm chú ý thì chúng ta sẽ sớm thấy được nhược điểm này. Ví dụ như: hơn hai thập kỷ trước đây chúng ta đã tìm ra nguồn gốc bệnh HIV/AIDS là do loại virut hình bánh xe gây ra, lây lan qua con đường tình dục và chúng ngày càng trở nên hoạt động không ngừng.

Việc chinh phục các bệnh truyền nhiễm được bắt đầu từ những năm 1930 và những năm 1940, khi các thuốc điều trị bằng phương pháp hóa học và các chất kháng sinh trở nên sẵn có và lúc này các bệnh truyền nhiễm dường như bị xóa sổ. Nhưng nhân loại đã sớm nhận ra rằng nhiều loại vi sinh vật có thể biến đổi để trở thành những chủng giống mới có thể kháng lại chất kháng sinh và do đó ngành vi sinh vật y học phải đấu tranh một cách liên tục để phát triển thêm những biện pháp khác nhằm tiêu diệt mầm bệnh. Ví dụ như nghiên cứu các chất kháng sinh mới thay thế những loại kháng sinh cũ không còn hiệu quả. Mặt khác đã thấy được nguồn lây nhiễm và đưa ra biện pháp phòng ngừa vi sinh vật gây bệnh.

Năm 1995, một căn bệnh hiếm thấy đã mang nỗi hoảng sợ đến nhiều vùng ở châu Phi, bệnh này do virut *Ebola* gây nên, lần đầu tiên được mô tả vào năm 1976 trong một vụ bệnh dịch ở Sudan. Cho đến tận bây giờ, sự lây truyền sang người vẫn là ít và bệnh chủ yếu xảy ra ở các vùng nông thôn, nơi mà sự truyền bệnh từ người sang người không dễ dàng xảy ra với tỷ lệ lớn. Tuy nhiên, mãi đến năm 1995, bệnh dịch lại xảy ra ở Kikwit, Zaire, một thành phố có khoảng 600.000 người, lúc này mới xác định được là do virut *Ebola*.

Chúng ta phải biết nên làm gì để ngăn cản sự lây nhiễm này và tại sao nó lại đáng sợ đến như vậy? Sự nhiễm bệnh này mới chỉ được phát hiện khi có sốt xuất huyết và tỷ lệ chết của người bệnh là 90%. Triệu chứng của bệnh là sốt, ỉa chảy, nôn mửa, các cơ quan nội tạng bị phá hủy, chảy máu mắt, máu mũi và ở các lỗ khác trên cơ thể. Điều may mắn là virut *Ebola* không lây truyền như bệnh hô hấp mà sự

truyền bệnh từ người này sang người khác là do quá trình trao đổi những chất lỏng trong cơ thể. Ở Zaire có rất nhiều trường hợp xảy ra trong bệnh viện, bao gồm cả bệnh nhân và nhân viên. Nhân viên y tế có thể bị nhiễm bệnh từ máu có trong đờm và phân hoặc trong quá trình chảy máu ở giai đoạn cuối của người bệnh.

Có thể làm được điều gì để chấm dứt bệnh này khi đã có hàng trăm người Zaire bị nhiễm bệnh? Chưa có một vacxin nào và cũng chưa có một cách điều trị hiệu quả nào, nhưng điều kiện vệ sinh tốt chắc chắn có thể chấm dứt sự lây nhiễm bệnh. Tuy nhiên điều đáng sợ là virut này có thể lây lan sang các thành phố lớn khác của châu Phi hoặc thậm chí sang cả các vùng khác trên thế giới. Để chấm dứt căn bệnh này thì toàn bộ những người lính Zaire của thành phố Kikwit phải được cách ly và ngăn chặn không cho bất cứ một ai đi vào thành phố này. Mặc dù đã áp dụng biện pháp này, nhưng các báo cáo về bệnh thì vẫn cho thấy bệnh vẫn xuất hiện ở những làng xung quanh.

Thế thì những virút này chúng từ đâu đến đây? Mọi vấn đề được biết rõ ràng là virut có thể lây sang khỉ và tinh tinh nhưng điều mà các nhà khoa học đang tìm kiếm về nguồn gốc virut *Ebola* là có từ đâu? Hàng trăm loài động vật và côn trùng đã được nghiên cứu, nhưng sự cư trú của virut *Ebola* vẫn chưa được tìm ra. Thậm chí khi sự hiểu biết về dịch tễ học của bệnh này nhiều hơn thì biện pháp ngăn chặn bệnh dịch này vẫn khó thực hiện được.

Biện pháp ngăn chặn bệnh thực hiện theo một số cách sau:

Vật truyền bệnh		***Tiêu diệt vật truyền bệnh***
Muỗi		
Thực phẩm và nước bị nhiễm bẩn	Qua người →	Làm tinh khiết bằng clo và đun sôi thực phẩm
Động vật bị nhiễm bệnh		Giết chết, cách ly hoặc thiêu hủy
Ngăn cản bệnh bằng cách:		Cho người bệnh cách ly hoặc dùng vacxin
- chẩn đoán		- Ngăn cản bằng hệ thống miễn dịch của từng cá nhân
- cách ly và điều trị		

Những điểm chính của mục 1:

Trong suốt thế kỷ vừa qua có ba sự tiến bộ đã giúp giảm tỷ lệ mắc bệnh truyền nhiễm là:

1. Đã biết là bệnh được truyền như thế nào.
2. Dùng vacxin để chữa bệnh.
3. Phát triển thuốc điều trị bằng phương pháp hóa học.

2.3 Những nguyên nhân gây nhiễm bệnh

Bây giờ chúng ta đang đứng ở đâu? Có rất nhiều vi sinh vật rất đáng sợ đã bị triệt tiêu ở thời điểm mà tại đó chúng không thể kéo dài hơn. Nguyên nhân lan truyền dịch bệnh, đặc biệt là ở phương Tây. Tuy nhiên những hiểu biết gần đây và các kỹ thuật y tế đã gián tiếp phát hiện được nhiều dịch bệnh truyền nhiễm xảy ra trước đây chưa được biết đến hoặc hiếm thấy thì nay đã được phát hiện. Nguyên nhân chính gây bệnh được khám phá là do trong khu hệ vi sinh vật bị nhiễm có những vi sinh vật gây bệnh cơ hội. Trước đây người ta lại cho rằng những vi sinh vật tự nhiên này không phải là nguyên nhân phát sinh mầm bệnh. Vì vậy mà khả năng gây bệnh và lây lan của những vi sinh vật này không được chú ý để ngăn chặn. Song những nghiên cứu gần đây đã xác định được mức độ gây bệnh của các vi sinh vật cơ hội là rõ ràng khi sức đề kháng của cơ thể đã bị suy giảm. Sự suy giảm sức đề kháng tới mức mà các vi sinh vật gây bệnh cơ hội có điều kiện phát sinh mầm bệnh, thậm chí là có thể phát triển mạnh tại vùng chúng cư trú nhưng nếu hệ thống miễn dịch không bị suy giảm thì những vi sinh vật tự nhiên và các vi sinh vật xâp nhập vào cơ thể không phát triển được, sẽ bị giết chết bởi hệ miễn dịch. Người ta đã tìm ra hàng loạt các yếu tố có thể dẫn tới tình trạng nhiễm bệnh hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho các vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể và gây bệnh.

Những yếu tố dưới đây có thể dẫn đến mắc bệnh.

1. Dùng những chất làm ức chế hoặc suy giảm hệ thống miễn dịch của cơ thể như truyền hóa chất trong chống ung thư hoặc loại bỏ

những tổ chức cấy ghép. Khi bị lây nhiễm virut HIV, virut này đã phá hủy tế bào lympho làm suy giảm hệ thống miễn dịch – bệnh AIDS tạo điều kiện cho nhiều loại vi sinh vật gây bệnh cơ hội phát triển như bệnh lao, bệnh ngoài da do nấm mốc, nấm men.

2. Dùng các phương pháp điều trị ung thư bằng xạ trị hoặc hóa trị liệu đã giết chết nhiều tế bào có thẩm quyền miễn dịch trong hệ miễn dịch.

3. Cho bệnh nhân dùng các thiết bị kỹ thuật như là máy lọc thận nhân tạo và sử dụng các thiết bị khác đã tạo điều kiện cho các vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể.

4. Thường xuyên dùng ống dẫn nước tiểu từ bàng quang ra ngoài nên đã dẫn đến nhiễm bệnh qua hệ thống này.

5. Dùng các loại thuốc kháng sinh nhiều đã làm mất cân bằng hệ sinh thái trong khu hệ vi sinh vật bình thường của cơ thể. Việc dùng kháng sinh có thể ức chế vi sinh vật này nhưng lại tạo điều kiện cho vi sinh vật khác có cơ hội phát triển.

6. Tình trạng ăn uống nghèo dinh dưỡng cũng là nguyên nhân để vi sinh gây bệnh có cơ hội hoạt động và xâm nhập.

Trên thực tế còn cho thấy bất cứ vi sinh vật nào cũng có thể xâm nhập khi hệ thống miễn dịch mất khả năng bảo vệ, lúc bị xước da hoặc màng nhày gây cản trở sự hoạt động của hệ thống miễn dịch tạo nên phản ứng ho tự nhiên hoặc làm thay đổi hệ thực vật tính chuẩn. Sự thay đổi này đã làm tăng khả năng lây nhiễm bệnh, tạo điều kiện cho các vi sinh vật cơ hội phát triển mạnh gây nên những bệnh nguy hiểm.

Những điểm chính cần lưu ý của phần này:

Khả năng bị nhiễm bệnh thường là kết quả của:

- Hệ thống miễn dịch bị ức chế, ngăn cản hoặc suy giảm.
- Điều trị ung thư bằng phương pháp hóa trị liệu, xạ trị.
- Dùng các thiết bị kỹ thuật thay thế cho một số bộ phận của cơ thể hoặc dùng các thiết bị dẫn truyền nhân tạo.
- Khu hệ vi sinh vật bình thường đã thay đổi.
- Tình trạng ăn uống nghèo chất dinh dưỡng.

2.4 Trung tâm kiểm tra bệnh

Ở các nước trên thế giới đều có các trung tâm kiểm tra bệnh. Ở nước Mỹ, mỗi bang đều yêu cầu các thầy thuốc, bác sỹ và lãnh đạo các bệnh viện báo cáo về tất cả các trường hợp lây nhiễm xảy ra do vi khuẩn, virut, nấm hoặc bất kỳ một vật ký sinh nào. Những thông tin về bệnh tật được chuyển đến văn phòng đại diện đặt ở Atlanta, Georisia và được gọi là Trung tâm Phòng chống bệnh tật Hoa kỳ (CDC). Như vậy, Trung tâm Kiểm tra bệnh nhanh chóng nhận ra sự phát triển của bất kỳ một loại bệnh dịch nào, chẳng hạn như bệnh sởi hoặc bệnh cúm. Trung tâm có thể thành lập các chương trình quốc gia để cố gắng dập tắt sự lây lan của dịch và điều trị bệnh một cách kịp thời.

Ở các Trung tâm kiểm tra bệnh của nhiều nước thường phát hành một bản tin hàng tuần với nhan đề "*Báo cáo hàng tuần về tỷ lệ người chết và bệnh tật xuất hiện*". Trong đó thông báo về số liệu mà các bệnh viện đã báo cáo và danh sách những bệnh đã xảy ra trong năm cũng như trong tuần. Mặt khác cũng thảo luận về diễn biến của bất kỳ một loại bệnh dịch nào mà hiện nay hoặc gần đây đang xảy ra ở trong nước. Đặc biệt ở Mỹ có "Báo cáo hàng tuần về tỷ lệ người chết và bệnh tật xuất hiện, những hướng chữa bệnh bằng chất kháng sinh được sản xuất từ các loại vi sinh vật khác nhau" và lưu hành những kết quả nghiên cứu trên trong cả nước.

Ở Việt Nam có Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cũng là nơi cho biết các thông tin sớm nhất về các dịch bệnh phát sinh nhưng việc dập tắt dịch bệnh kịp thời còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau.

2.5 Vai trò của dịch tễ học

Xã hội giữ vai trò như thế nào với tình trạng hiện nay của các bệnh truyền nhiễm? Chúng ta có biết bệnh dịch cúm đang bắt đầu như thế nào? Nếu các trường hợp sốt thương hàn xảy ra ở một vùng nào đó thì chúng ta có thể làm thế nào để cách ly nguồn lây nhiễm này nhằm ngăn chặn các trường hợp khác có thể xảy ra? Đó chính là dịch tễ học – nghiên cứu các bệnh dịch đã và đang xảy ra trong cộng đồng dân cư và ảnh hưởng đối với con người. Dịch tễ học sẽ cố gắng trả lời các câu hỏi sau:

1. Ai có bệnh đặc biệt?

2. Một cá nhân mắc bệnh như thế nào?

3. Sự lan truyền của căn bệnh có thể được ngăn chặn như thế nào?

Dịch tễ học có liên quan đến tất cả các bệnh. Vì vậy ngoài các bệnh truyền nhiễm, nó còn bao hàm cả bệnh tim, ung thư, đái tháo đường và các dị tật bẩm sinh cũng như các bệnh của động thực vật. Một chức năng quan trọng của dịch tễ học là tìm ra tác nhân đang gây nên sự lây nhiễm nhưng chưa giải thích được. Một ví dụ cho loại công việc thăm dò này là có thể nhìn thấy nguồn đánh dấu của một bệnh dịch sốt thương hàn xảy ra vào năm 1981 tại San Antonio bang Texas. Trong đợt bệnh dịch này đã có hơn 50 trường hợp bị sốt thương hàn và các nhà dịch tễ học từ Trung tâm Kiểm tra bệnh đã tập trung tại San Antonio để ngăn chặn sự phát tán của bệnh dịch bằng cách tìm ra những loại vi sinh vật này đã lan truyền trong thành phố như thế nào? Vì bệnh thương hàn thường lây theo thực phẩm và nước bị nhiễm bẩn nên một loạt câu hỏi chi tiết liên quan đến thực phẩm như sử dụng thức ăn từ tháng trước thường được đặt ra cho mỗi bệnh nhân. Để rút ngắn thời gian chỉ trong 3 - 4 ngày, các nhà dịch tễ học của Trung tâm Kiểm tra bệnh đã phải kiểm tra ở một nhà hàng ít nhất là 2 nhân viên có triệu chứng mắc bệnh, với nơi cư trú của các trực khuẩn gây bệnh thương hàn nằm trong vùng ruột của họ. Những người mang mầm bệnh đó luôn luôn có những vi sinh vật này trên tay nên có thể gây ô nhiễm cho bất kỳ một thực phẩm nào nếu như họ làm bằng tay.

Một ví dụ đáng quan tâm khác liên quan đến nhiều trường hợp mắc bệnh tiêu chảy do loại vi khuẩn làm ôi thiu thức ăn do *Salmonella muenchen* gây nên trên 4 bang của Mỹ vào năm 1981. Các nhà dịch tễ học đã hỏi nhiều bệnh nhân và tìm ra mối liên hệ thực tế là hầu hết các bệnh nhân đều thú nhận họ đã dùng *marijuana*. Các mẫu *marijuana* thu được từ nhà bệnh nhân có chứa đến mười triệu *Salmonella muenchen* trên 1 gam bánh.

Một ví dụ nữa gần đây cho thấy năm 1993 khi Trung tâm kiểm tra bệnh phát hiện ra một loại virut mới *(Hantavirus)* là nguyên nhân gây nên dịch ốm lớn ở vùng Tây Nam nước Mỹ. Loại virut này

gây tỷ lệ chết cao đến 76% mà trước đó ở Mỹ người ta không hề biết đến nguyên nhân gây ra bệnh này.

Cuối cùng, dịch tễ học có thể coi như là đã tìm ra nguồn gốc của các tác nhân gây bệnh truyền nhiễm. Đó là những nguyên nhân mà trước đây bệnh không mô tả được. Như năm 1976 khi thấy có trường hợp bị chết do viêm phổi xảy ra đối với từng người phục vụ cho hội nghị Quân đoàn Mỹ tại bang Philadelphia. Ngay sau đó, bệnh viêm phổi được đặt tên là "*bệnh của lính lê dương*". Nó mang nỗi hoảng sợ đến thành phố Philadelphia và kết quả là một trong số những khách sạn lớn nhất của thành phố này đã bị đóng cửa (đó chính là nơi mà hội nghị diễn ra). Tất cả những điều này xảy ra vì không một ai có thể xác định được nguyên nhân gây ra bệnh của lính lê dương. Hiện nay, tác nhân gây bệnh đã được khoanh vùng và chỉ rõ những đặc tính để nhận biết chúng. Một điều đáng ngạc nhiên về bệnh của lính lê dương là viêm phổi không dữ dội, nhưng một phần nào đó của tác nhân gây bệnh vẫn còn chưa được biết đến đã lan truyền trên cả thế giới (1976). Do bệnh xuất hiện là một bệnh về hô hấp nên chúng ta sẽ thảo luận một cách toàn diện hơn ở những phần sau. Điều cần quan tâm ở đây là còn nhiều bệnh chưa biết đến nguyên nhân (chẳng hạn như xơ cứng động mạch toàn cơ thể và ung thư). Các nhà khoa học giả thiết rằng chúng có thể liên quan đến những tác nhân lây nhiễm mới và sẽ tiếp tục được khám phá (bảng 3).

***Bảng 3*. Nguyên nhân gây bệnh và bệnh thường gặp**

Nguồn gốc	*Các bệnh điển hình*
Người sang người	
Hệ hô hấp	Do *Streptococcus* gây viêm hầu, cúm
Ruột	Sốt thương hàn,
Bộ phận sinh dục	Bệnh giang mai, bệnh lậu, AIDS
Máu	Bệnh sốt rét, viêm gan, AIDS
Động vật sang người	Nhiễm *Salmonella, Leptospira, Brucella, Taxoplasma*
Do sự tiếp xúc	*Ebola*
Truyền bệnh qua động vật chân đốt	Bệnh viêm xương
Từ các chất thải sang người	Bệnh uốn ván, bệnh thối khí và Bệnh ecpeet mảng tròn

Các nhà dịch tễ học của các Trung tâm kiểm tra bệnh đã liên hệ với người bệnh để tìm hiểu bệnh bị mắc phải như thế nào và từ đó tìm biện pháp để ngăn chặn bệnh.

2.5.1 Chẩn đoán các bệnh truyền nhiễm

Nhiều bệnh có tính chất đặc trưng với các dấu hiệu ốm hoặc loại vi sinh vật đặc biệt nhưng thường có những triệu chứng chung là: trạng thái khó chịu, đau đầu, sốt lạnh, ho và mệt lả.

Việc chẩn đoán bệnh truyền nhiễm thường được căn cứ vào các mức độ. Đầu tiên việc chẩn đoán được tiến hành trên lâm sàng với các biểu hiện đầy đủ của bệnh. Ví dụ như không cần thiết phải cố gắng phân lập virut từ một đứa trẻ bị mắc bệnh thủy đậu. Vì đặc điểm lâm sàng của bệnh thủy đậu, bệnh quai bị và một vài bệnh truyền nhiễm khác là đã đầy đủ để chẩn đoán.

Cách chẩn đoán cụ thể hơn là dùng một trong hai kỹ thuật. Trong trường hợp thứ nhất là các biểu hiện của sự kháng lại thuốc kháng sinh đặc trị trong thời gian điều trị bệnh. Phương pháp này gọi là sự chẩn đoán hồi cứu. Tuy nhiên cách chẩn đoán tốt nhất đạt được lại từ kỹ thuật thứ hai, đó là cách ly và nhận biết vi sinh vật gây bệnh từ người nhiễm bệnh. Những phần tiếp sau của phần này sẽ mô tả vi sinh vật gây bệnh này được nhận biết như thế nào qua các xét nghiệm. Ở đây chúng ta cần quan tâm đến những khía cạnh cơ bản trong các thủ tục chẩn đoán.

Bệnh có thể được chẩn đoán bằng phương pháp lâm sàng, qua huyết thanh hoặc bằng sự cách ly để nhận biết các tác nhân gây bệnh.

2.5.2 Cách lấy các mẫu xét nghiệm

Thông thường, mối liên quan chủ yếu nhất trong khi làm chẩn đoán vi khuẩn là sự kết hợp giữa vật nghiên cứu mẫu và sự vận chuyển tiếp theo của nó đến phòng thí nghiệm để chẩn đoán. Sự xét nghiệm của một mẫu sẽ là vô ích nếu trong thời gian lấy mẫu và cấy đã làm cho vi sinh vật gây bệnh chết hoặc hệ vi sinh vật khác phát triển lan tràn vào mẫu bệnh cần xét nghiệm. Điều quan trọng nhất là

mẫu xét nghiệm phải được chuyển nhanh đến phòng thí nghiệm để chẩn đoán, ở đó chúng được phân lập ngay lập tức và nhận biết. Tại đây các tác nhân gây bệnh có cơ hội để phát triển tốt nhất. Trong một vài trường hợp người ta khuyên rằng ngay sau khi lấy mẫu xét nghiệm được lấy từ người bệnh nên đưa vào môi trường phân lập. Sau đó chúng được mang đến phòng thí nghiệm để nhận biết vi sinh vật. Trường hợp khác, ban đầu mẫu xét nghiệm được phân lập trong môi trường nước thịt dinh dưỡng hoặc được để trong dung dịch đệm khi vận chuyển rồi đưa vào phòng thí nghiệm và tiến hành chẩn đoán. Trong tất cả các ví dụ trên, việc giải quyết nhanh các mẫu xét nghiệm sẽ giúp cho việc nhận biết các vi sinh vật gây bệnh một cách nhanh nhất và đáng tin cậy nhất

a. Lấy mẫu xét nghiệm máu

Khi mang một mẫu xét nghiệm máu đi cấy, người thực hiện nên biết rằng mặc dù máu thường không có vi trùng nhưng phần da tại điểm lấy máu thì lại có vi trùng. Thông thường da được làm sạch bằng cồn 75-95% để loại bụi đất và các axit béo. Tại vị trí lấy máu nên lau chùi thành vòng tròn đồng tâm (thực hiện từ bước đầu tiên) dùng một miếng gạc vô trùng tẩm cồn 75-95% dùng để lau chùi. Tuy nhiên cần phải nhấn mạnh rằng tất cả những điều này sẽ trở nên vô ích nếu người lấy máu lại sờ tay vào sau khi vừa làm sạch, cho nên để tìm kiếm tĩnh mạch phải được thực hiện trước khi làm sạch.

Sau khi làm sạch điểm lấy máu thì máu có thể được lấy ra bằng cách dùng kim vô trùng và bơm tiêm hoặc dùng ống lấy máu để hút máu ra. Mỗi lần lấy khoảng 10ml máu cho vào 100ml môi trường là thích hợp.

b. Lấy mẫu xét nghiệm đối với các bệnh đường hô hấp

Vì đường hô hấp trên (miệng, mũi, họng) thường có vô số khu hệ vi sinh vật cư trú nên việc phân lập các tác nhân truyền nhiễm rõ ràng là kém hơn, có thể là khó và đôi khi có sự nhầm lẫn. Do đó, khi một người được khẳng định rằng hệ hô hấp bị yếu thì mẫu xét nghiệm là nước dãi (nước đờm) bị nôn ra từ một cơn ho mạnh. Đối với

trẻ em, người già suy nhược hoặc người đang bị hôn mê thì mẫu xét nghiệm có thể được lấy bằng cách hút từ khí quản. Phương pháp này dùng một kim và một ống nghiệm dài khoảng 30 cm và lồng qua khí quản đi vào phổi.

Chú ý: *Với các vi sinh vật gây nhiễm đường hô hấp trên xuất hiện khi trong họng có vết loét hoặc có túi nang. Mẫu xét nghiệm được lấy bằng tăm bông và nhanh chóng cấy lên phiến thạch máu ngay sau khi lấy mẫu để quan sát.*

Quá trình cấy vi khuẩn mũi - hầu khi xét nghiệm thường được thu lại bằng miếng gạc bông. Bằng cách đặt nó trên ống cong để có thể được truyền qua mũi và qua miệng, hoặc đưa vòng cẩn thận qua lưỡi và miệng hầu. Sau đó miếng gạc bông nếu như không thể nhanh chóng đưa vào môi trường thì miếng gạc phải được giữ ẩm cho đến khi được mang đến phòng thí nghiệm.

c. Lấy mẫu xét nghiệm đối với các bệnh đường ruột

Khi muốn cấy các vi khuẩn đường ruột thì cần chọn nơi lấy mẫu xét nghiệm từ người bệnh. Nếu máu hoặc nước nhầy được lấy ra từ ruột thì nên đặt nó trong môi trường để gửi đến phòng thí nghiệm. Một tăm bông vô trùng được dùng để lấy mẫu phân thì phải được lồng qua cơ thắt hậu môn và xoay vài lần trước khi rút ra.

Thường có quan niệm sai lầm là những vi sinh vật tìm thấy trong phân sẽ chính xác là không đúng vì chúng chỉ là lời cảnh báo trước của những mầm bệnh khả nghi phát sinh. Trừ trường hợp mẫu xét nghiệm phân đã đưa trực tiếp đến phòng thí nghiệm để cấy ngay, nếu không có điều kiện thì mẫu phải được cho vào bảo quản một nơi có chứa dung dịch đệm để duy trì pH ở gần điểm trung tính. Nếu thiếu chất bảo quản vi khuẩn sẽ chết. Khi mẫu phân lấy ra ở trực tràng thì mẫu được ngâm trong dung dịch có sẵn ở dạng thương mại, rồi thêm dần dần vào môi trường đó các mẫu vi khuẩn xét nghiệm cho đến khi chúng có thể trực tiếp phát triển được ở môi trường thích hợp.

d. Lấy mẫu xét nghiệm nước tiểu

Phần lớn mọi sự lây nhiễm trong đường bài tiết nước tiểu đều do khu hệ vi khuẩn chí trong ống tiêu hóa. Trong số đó có thể kể đến là:

Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas và *Enterococcus*. Các thủ thuật về thông đường niệu đạo dễ làm lây nhiễm các sinh vật đã kể trên từ đường niệu đạo đi vào ruột. Tuy nhiên, những mẫu dịch bài tiết ra thường được dùng làm mẫu bệnh phẩm để xét nghiệm sau khi rửa cẩn thận bên ngoài cơ quan sinh dục.

Tuy nhiên một điều cần phải được lưu ý là tất cả mẫu nước tiểu bài tiết ra sẽ chứa một vài vi khuẩn, do đó việc định lượng số vi khuẩn có mặt cần phải được thực hiện. Nước tiểu nên được lấy vào một cốc vô trùng. Sau khi 20-25 ml nước tiểu đầu tiên được lấy ra và chú ý rằng nước tiểu ban đầu này sẽ không có nhiều vi sinh vật có mặt trong đường niệu đạo.

Từ các dữ liệu thí nghiệm thu được các nhà khoa học đã đưa ra các quy luật sau:

Trong 1 ml nước tiểu nếu có tổng số 10^5 vi khuẩn hoặc hơn 10^5 vi khuẩn thì mẫu dịch bài tiết này cho biết rằng đã có sự nhiễm khuẩn.

Với giá trị 10^3-10^4 vi khuẩn trong 1ml nước tiểu mà bệnh nhân có triệu chứng bệnh thì yêu cầu phải cấy lại.

Trong 1ml nước tiểu có 10^3 vi khuẩn hoặc ít hơn thì được xem là mẫu không bị nhiễm bệnh. Bệnh nhân này không bị viêm đường tiết niệu.

e. Chẩn đoán bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn

Nhiều cách chẩn đoán bệnh đã được mô tả ở chương này. Đó là khái niệm chỉ việc ứng dụng các kỹ thuật phân lập các virut, nấm và các vi khuẩn. Tuy nhiên, sự nhận diện của các tác nhân gây bệnh này thay đổi đáng kể đối với mỗi nhóm. Do đó, sự nhận biết tất cả các tác nhân gây bệnh được mô tả là sự kết hợp với các bệnh mà chúng gây ra.

Những điểm chính của mục này là khi phân lập một tác nhân gây bệnh thì yêu cầu đầu tiên là mẫu xét nghiệm lấy từ người bệnh phải được gửi ngay về phòng thí nghiệm để chẩn đoán. Đối với việc lấy mẫu xét nghiệm có thể thay đổi tùy thuộc theo từng loại bệnh hoặc cách thức lấy mẫu như đờm, máu, nước dãi, vết thương hoặc áp xe, hay phân hoặc nước tiểu.

2.6 Giai đoạn quan trọng của vi sinh vật

Những sinh vật gây bệnh ở nhiều nước trên thế giới đều có những thời kỳ lịch sử của nó về thời gian xảy ra bệnh dịch và nguyên nhân từ đâu? Các dịch cúm xảy ra cách đây đã lâu như cúm ở Hồng Kông, rồi bệnh dịch hạch, bệnh đậu mùa... đã gây nên nỗi hoảng sợ cho nhiều người trên thế giới. Các nhà khoa học và dịch tễ học đã cố gắng tìm kiếm nguyên nhân gây bệnh dịch và tìm biện pháp dập tắt. Mặt khác, xã hội ngày càng phát triển, con người có cuộc sống văn minh hơn, bệnh dịch đã giảm đáng kể do những tiến bộ khoa học và người ta cũng nhanh chóng tìm ra nguyên nhân gây bệnh và có những phương thức điều trị nhanh để ngăn chặn một cách có hiệu quả. Tuy vậy cũng có những bệnh không dễ gì tìm ra, nhiều người chết mà vẫn chưa tìm ra bệnh và xác định chúng do đâu mà có? Song nhiều vụ dịch to nhỏ đã được tìm ra và được ngăn chặn kịp thời. Ví dụ ngày 13/1/1993, Bệnh viện Nhi ở Seattle thông báo đến cơ quan y tế của bang Washington rằng đã bùng nổ dịch bệnh tiêu chảy do vi khuẩn *Escherichia coli* 0:157:H7 gây nên. Các nhà dịch tễ học đã đưa tất cả những đứa trẻ bị mắc bệnh và bố mẹ của chúng để xác định xem có mối liên hệ nào giữa các bệnh nhân mắc bệnh. Sau 2 ngày, phòng y tế đã đánh dấu vào nguồn lây nhiễm là do ăn một loại bánh Humburger chưa chín của một dây chuyền sản xuất thực phẩm ăn nhanh ở Seattle.

Tuy nhiên, cơ quan y tế càng bận rộn do dịch bệnh lại bùng nổ sang vùng Tây Bắc Thái Bình Dương với khoảng 400 người nhiễm bệnh và 125 người đã được đưa vào bệnh viện. Trong đó, 29 người đã phát triển thành bệnh suy thận dữ dội (hội chứng tăng urê huyết, tan huyết cấp viết tắt là HVS) và hai trẻ em đã chết. Đó không phải là lần đầu tiên các nhà dịch tễ học được nhờ để giúp đỡ xác định vị trí nguồn bệnh lây nhiễm quan trọng này. Theo thống kê, đã có ít nhất 15 lần bệnh dịch bùng nổ như vậy kể từ khi có sự mô tả về nguồn gốc của nó vào năm 1982 và nguyên nhân chủ yếu là do ăn bánh Humburger chưa chín. Năm 1990, bệnh dịch lại bùng nổ và được chỉ

ra là do nước giếng bị nhiễm phân trâu bò. Trong lần bệnh dịch phát triển này có 246 người bị nhiễm bệnh, 4 người đã chết. Một lần khác, bệnh dịch phát triển là do uống sữa không thanh trùng hoặc nhiều nguyên nhân khác xảy ra ở nhiều nước trên thế giới.

Những sinh vật gây bệnh từ đâu đến? Theo ước tính thì 1-2,5% trâu bò mang *Escherichia coli* 0: 157: H7 trong đường ruột. Do hầu hết sữa đã được thanh trùng nên sự nhiễm bẩn trong sữa thường không phải là nguồn lây nhiễm chính.

Tuy nhiên, trong khi giết mổ, thịt thường ít bị nhiễm bẩn. Vì trên bề mặt thịt tươi, thịt nướng hoặc thịt quay thường không phải là nguồn lây nhiễm, thậm chí là hiếm do vi khuẩn bề mặt đã bị giết chết trong khi nấu. Tuy nhiên, việc nghiền thịt để làm bánh Humburger là trên toàn bộ khối thịt nên nếu như bánh Humburger nấu chưa chín có thể dẫn đến hậu quả là quá trình lây nhiễm vi khuẩn gây bệnh đường ruột diễn ra dữ dội.

Một điều dễ nhận thấy là tầm quan trọng các nhà dịch tễ học, những người không thể thiếu trong lĩnh vực sức khỏe bởi vì không có họ thì sự bùng nổ bệnh dịch sẽ không giảm.

Giới thiệu các tổ chức mà mầm bệnh dễ phát sinh

Có nhiều ý kiến cho rằng có vi sinh vật là có những mầm bệnh phát sinh. Nhưng nhiều tác giả khác lại cho rằng, một vi sinh vật có thể xâm nhập vào nhiều cơ thể khác nhau. Trong nhiều trường hợp, mầm bệnh phát sinh có vị trí phát bệnh nằm xa nơi bệnh bắt đầu vào. Tuy nhiên, điều quan trọng là hiểu được sự đề kháng tự nhiên của vật chủ với vi sinh vật truyền nhiễm, vì vậy bắt buộc phải dựa vào thời điểm cấy ban đầu. Bởi nó có thể cung cấp các đầu mối có ý nghĩa vì điều đó có nghĩa là những cái gì xảy ra trong giai đoạn ngắn sau khi mầm bệnh phát sinh. Giai đoạn này có thể quyết định đến việc xác định kết quả của quá trình lây nhiễm. Qua xác định người ta đã khẳng định được những vi sinh vật phát sinh bệnh trên các vùng của cơ thể và gây nên các bệnh ở người và động vật (bảng 4).

***Bảng 4.* Danh sách những loại vi khuẩn gây bệnh và các bệnh mà chúng thường gây ra**

Phân loại	*Một số vùng bị viêm nhiễm*
Trực khuẩn Gram âm hiếu khí	
Brucella abortus	Gây bệnh ở bò sang người
Brucella melitensis	Gây bệnh ở người
Brucella suis	Gây bệnh ở lơn sang người
Bordetella pertusis	Ho gà
Pseudomonas aeruginosa	Đường tiết niệu, vết thương, bỏng
Legionella pneumophila	Legionellosis – gây bệnh phổi
Trực khuẩn Gram âm hiếu khí tùy tiện	
Escherichia coli	Bệnh ỉa chảy, bệnh viêm đường tiết niệu, bệnh viêm màng não ở trẻ em
Enterobacter aerogenes	Bệnh viêm đường tiết niệu
Klebsiella pneumoniae	Bệnh viêm phổi, viêm đường tiết niệu
Proteus vulgaris	Bệnh viêm đường tiết niệu, viêm nhiễm vết thương
Salmonella typhi	Sốt thương hàn
Salmonella typhimurium	Viêm ruột
Shigella dysenteriae	Bệnh ly trực khuẩn
Shigella flexneri	Bệnh ly trực khuẩn
Shigella sonnei	Bệnh ly trực khuẩn
Vùng cơ thể	
Campylobacter jejuni	Bệnh ỉa chảy
Yersinia enterocolitica	Bệnh ỉa chảy
Helicobacter pylori	Viêm và loét dạ dày, tá tràng, ung thư dạ dày
Vibrio cholerae	Bệnh dịch tả
Vibrio parahaemolyticus	Nhiễm độc thức ăn
Haemophilus aegypticus	Viêm kết mạc
Trực khuẩn Gram âm kị khí	
Bacteroides fragilis và	Áp xe
Fusobacterium necrophorus	

Phân loại	*Một số vùng bị viêm nhiễm*
Cầu khuẩn Gram dương	
Staphylococcus aureus	Nổi nhọt, nổi cụm nhọt, nhiễm độc thức ăn, nhiễm trùng máu
Streptococcus pyogenes	Viêm amiđan, viêm họng
Streptococcus pneumoniae	Viêm phổi, viêm màng não
Cầu khuẩn Gram âm	
Neisseria meningitidis	Viêm màng não
Neisseria gonorrhoeae	Bệnh lậu
Trực khuẩn Gram dương không tạo bào tử	
Listeria monocytogenes	Viêm màng não, viêm kết mạc
Trực khuẩn tạo nội bào tử	
Bacillus anthracis	Bệnh than
Clostridium tetani	Uốn ván
Clostridium perfringens	Nhiễm độc thức ăn
Clostridium botulinum	Nhiễm độc thức ăn
Clostridium difficile	Viêm ruột, ung thư đại tràng
Trực khuẩn, và các vi sinh đồng dạng	
Corynebacterium diphtheriae	Bệnh bạch hầu – (Diphtheriae)
Mycobacterium tuberculosis	Bệnh lao - (Tuberculosis)
Mycobacterium leprae	Bệnh phong, bệnh Hansen
Actinomyces israelli	Bệnh ngoài da – (Actinomycocis do xạ khuẩn)
Vùng cơ thể	
Norcardia asteroides	Nocardiosis
Xoắn khuẩn - Spirochetes	
Treponema pallidum	Giang mai
Leptospira interrogans	Bệnh vàng da
Borrelia recurrentis	Bệnh sốt hồi quy
Borrelia burgdorferi	Bệnh Lyme

Phân loại	Một số vùng bị viêm nhiễm
Rickettsiae	
Rickettsia rickettsiae	Viêm phổi
R. akari	Rickettsialpox
Rochalimaea henselae	Bệnh hen ở mèo
Coxiella burnetii	Sốt rét Q
Ehrlichia canis	Ehrlichiosis
Chlamydiae	
Chlamydia trachomatis	Bệnh nhiễm khuẩn da, kết mạc
C. pneumoniae	Viêm phổi
C. psittaci	Bệnh nhiễm khuẩn da, viêm xương
Mycoplasma	
Mycoplasma pneumoniae	Bệnh viêm phổi đặc biệt
Ureaplasma sp.	Viêm xương chậu (urethritis)

Tóm lại

Những thay đổi chính của việc cải thiện điều kiện vệ sinh, sử dụng vacxin hoặc bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp hóa học đã có những thay đổi lớn đối với các bệnh truyền nhiễm trong các thế kỷ qua. Việc dùng chất miễn dịch cũng như các kỹ thuật mổ xẻ phức tạp cũng đang có những đóng góp không nhỏ vào sự thay đổi kiểu cách của các bệnh truyền nhiễm.

Tuy nhiên, các vi sinh vật truyền bệnh cũng thay đổi vì những đột biến kháng lại thuốc kháng sinh của chúng.

Dịch tễ học nghiên cứu các bệnh xảy ra ở bất kỳ một cộng đồng dân cư nào. Các thầy thuốc, bác sỹ gửi các thông tin dịch tễ học đến Trung tâm kiểm tra bệnh để phân tích các thông tin ở nhiều nước trên thế giới. Các nhà dịch tễ học làm việc ở Trung tâm kiểm tra bệnh thường liên hệ với địa phương để tìm các tác nhân gây nên bất kỳ một sự bùng nổ dịch bệnh truyền nhiễm nào nhưng cũng có thể không giải thích được.

Nhiều bệnh truyền nhiễm gây nên các triệu chứng đặc trưng ở vật chủ như trạng thái khó chịu, đau đầu, sốt, lạnh, ho, mệt mỏi. Việc

chẩn đoán bệnh truyền nhiễm có thể dựa trên những triệu chứng lâm sàng, các kiểm tra huyết thanh hoặc sự cách ly và qua đó nhận biết được vi sinh vật gây bệnh. Trong yêu cầu xét nghiệm cần lấy đúng mẫu vật từ người bệnh và gửi đến các phòng chẩn đoán nhanh để xác định bệnh một cách chính xác.

Các kỹ thuật xét nghiệm đặc biệt và những chỉ dẫn trước đối với việc lấy mỗi loại mẫu xét nghiệm phải được gửi đến phòng thí nghiệm để chẩn đoán. Đối với mẫu máu thì phải được lấy bằng cách tránh sự nhiễm bẩn từ da, mẫu xét nghiệm đối với hệ hô hấp yêu cầu phải lấy trực tiếp từ phổi chứ không phải đường hô hấp trên, lấy mẫu xét nghiệm đối với vết thương và áp xe nên giữ ở điều kiện không có không khí trong khi chuyển đến phòng thí nghiệm, mẫu xét nghiệm bệnh đường ruột phải giữ trong môi trường có chất đệm để duy trì pH trung tính, mẫu xét nghiệm nước tiểu phải lấy làm sao để tránh sự nhiễm bẩn từ bên ngoài của cơ quan sinh dục.

Những vấn đề cơ bản cần xem lại

1. Trong suốt thế kỷ qua có 3 kiểu thay đổi chính đã làm thay đổi tỷ lệ mắc bệnh truyền nhiễm ở người. Những thay đổi ấy có thể được phân loại như sau:

- Môi trường
- Miễn dịch
- Cách chữa bệnh

Đối với từng loại bệnh có nhiều thay đổi có thể dẫn đến sự thay đổi trong mối tương quan lẫn nhau của các bệnh nhân.

2. Nguyên nhân của nhiều bệnh khác nhau cũng có thể bệnh gây nên do hệ của cơ thể thay đổi hoặc bởi các vi sinh vật có lợi đã được coi như là có khả năng kháng lại mầm bệnh phát sinh thì nay đã không còn ý nghĩa.

3. Định nghĩa dịch tễ học và các chức năng đặc biệt của dịch tễ học. Đưa ra ví dụ mà ở đó dịch tễ học đã trả lời cho từng chức năng mà bạn đặt ra.

4. Trung tâm Kiểm tra bệnh là gì? Chức năng chính của trung tâm này là gì?

5. Một bệnh truyền nhiễm có thể được chẩn đoán như thế nào? Cách thực hiện thế nào là tốt nhất?

6. Nguồn nhiễm bệnh chính trong mẫu xét nghiệm máu là gì?

7. Các thông báo trước khi một người chuyển mẫu xét nghiệm về vết thương hoặc áp xe hay mẫu xét nghiệm phân đến phòng thí nghiệm để chẩn đoán cần phải làm gì?

8. Để có thể chẩn đoán sự nhiễm bệnh đường niệu đạo thì phải dùng những mẫu bệnh phẩm như thế nào để xét nghiệm?

Ứng dụng các ý tưởng

1. Ví dụ khi bệnh viện có thông cáo là số lượng bệnh nhân tiêu chảy ra máu tăng đột ngột. Người xét nghiệm phải xây dựng cho mình những ý tưởng gì để phán đoán, suy nghĩ về cách phát hiện bệnh cũng như phương pháp điều trị?

2. Tại sao bạn lại nghĩ rằng một số người bị mắc phải bệnh tiêu chảy có thể là do họ sử dụng thuốc kháng sinh thời gian dài đã gây nên tiêu chảy. Điều đó đúng hay sai?

Câu hỏi ôn tập chương 2

1. Trong phần này, hãy cho biết những thay đổi gì dẫn đến sự nhiễm bệnh ở người (thay đổi về môi trường, miễn dịch hay cách chữa bệnh).
2. Nêu tên một số vi sinh vật bình thường ở cơ thể có thể không gây bệnh, nhưng cũng có thể gây bệnh?
3. Định nghĩa dịch tễ học là gì? cho ví dụ để trả lời nhiệm vụ của dịch tễ học.
4. Nhiệm vụ của các Trung tâm Kiểm tra bệnh?
5. Cách xác định sự nhiễm bệnh như thế nào?
6. Cách lấy mẫu máu để phân tích và phòng tránh bị nhiễm các vi sinh vật khác từ bên ngoài như thế nào?
7. Cách xác định bệnh trong phòng thí nghiệm khi có bệnh phẩm đối với từng loại bệnh. Cho ví dụ.

Chương 3

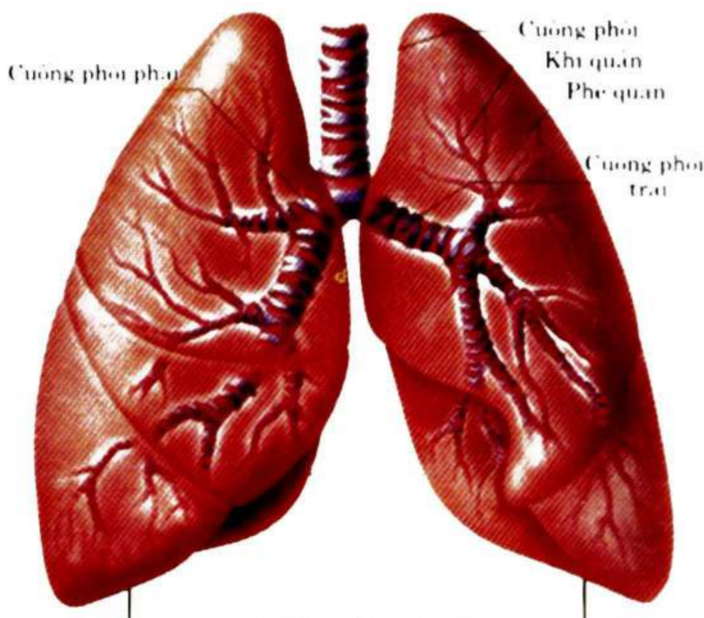
VI KHUẨN VÀ NẤM XÂM NHẬP QUA CƠ QUAN HÔ HẤP

Sau khi nghiên cứu xong chương này chúng ta có thể:

1. Phân biệt và mô tả các đặc tính của nhóm *Streptococcus A*.
2. Liệt kê các dạng nhiễm trùng do *Streptococcus A* gây ra.
3. Thảo luận về cách phòng chống nhiễm trùng sau khi nhiễm nhóm *Streptococcus A*.
4. Mô tả chủng *Streptococcus pneumoniae* và tác hại của nó khi gây bệnh cho người.
5. Giải thích về phân loại huyết học của *Neisseria meningitidis*, dịch tễ học và phòng chống bệnh viêm màng não.
6. Thảo luận về cơ sở phân tử và cách phòng chống bệnh ho gà.
7. Phân loại *Haemophilus influenzae* và các dạng nhiễm trùng do chủng này gây ra.
8. Giải thích cụ thể cơ chế gây bệnh và cách phòng chống bệnh bạch hầu *Corynebacterium (diphtheriae)*.
9. Giải thích về dịch tễ học, cách phòng chống và chẩn đoán bệnh lao, bệnh phong.
10. Liệt kê và mô tả các bệnh nhiễm trùng do *Mycoplasma pneumoniae* và *Legionella pneumophila*
11. Nói về nấm hệ sợi gồm nấm có bào tử bắn (*Blastomycosis*), nấm nguyên sinh chất dạng khô (*Histoplasmosis*), Nấm cầu khuẩn (*Coccidioimycosis*) và *Paracoccidioimycosis*.
12. Thảo luận về quá trình nhiễm một số nấm mốc như *Aspergillus* và *Geotrichum*.
13. Mô tả các dạng và nguyên nhân gây bệnh do *Cryptococcus neoformans*.
14. Giải thích về mặt dịch tễ học.

Phần đầu của của cơ quan hô hấp thường xuyên tiếp xúc với không khí nên dễ bị nhiễm vi sinh vật. Thứ hai là chân răng có bề mặt rất rộng, tiếp xúc với mạch máu, đây cũng là điều kiện thuận lợi cho việc nhiễm trùng. Tuy nhiên, vi khuẩn từ không khí rất hiếm khi vào sâu được cơ quan hô hấp để gây bệnh.

Điều này có thể giải thích là do ở phần dưới của cơ quan hô hấp có nhiều lông mịn và các tế bào tiết chất nhầy để giữ vi sinh vật trên đường hô hấp nên không cho chúng xâm nhập vào trong. Nhờ sự kết hợp giữa quá trình tiết nhầy và sự rung của các lông mao nên bất kỳ một loại vi khuẩn nào hoặc các phần tử lọt vào họng đều có thể bị đẩy ra ngoài.



Hình 2. **Cấu tạo của cơ quan hô hấp**

Các cấu trúc quan trọng của đường hô hấp trên và đường hô hấp dưới của cơ quan hô hấp được minh họa ở hình 2. Chương này không tập trung vào các loại vi khuẩn và nấm mốc xâm nhập ban đầu vào

qua đường hô hấp vì chúng ít khi là tác nhân gây bệnh, mà chú trọng đến những vi khuẩn và nấm gây viêm đường hô hấp nghiêm trọng nhất.

3.1 Những liên cầu khuẩn (*Streptococci*) gây viêm nhiễm đường hô hấp

Streptococci là những liên cầu khuẩn quan trọng gây bệnh cho người và động vật, được Pasteur phát hiện năm 1880. Xét về mặt hình thái học thì đây là những vi khuẩn Gram dương, tế bào hình cầu thường xếp với nhau thành chuỗi dài hoặc ngắn, có khi thành đôi và có thể xuất hiện không giống nhau, không có khả năng tạo bào tử, không có tiên mao, là những vi khuẩn hiếu khí hoặc kị khí tùy tiện, kích thước tế bào khoảng 0,5 - 2µm. Chúng phát triển tốt nhất ở 37^{0}C, khi nuôi cấy trên môi trường đặc, khuẩn lạc tạo thành nhỏ, nhẵn với kích thước khuẩn lạc trung bình 2mm. Đặc biệt, *Streptococci* phát triển mạnh trên môi trường thạch máu. Trong nhóm này có một số chủng gây bệnh cho người, một số chủng có ý nghĩa trong sản xuất như sản xuất sữa chua. Khi nuôi cấy liên cầu khuẩn trong môi trường dịch thể, chúng không làm đục môi trường mà tạo thành những hạt lắng xuống đáy ống còn phần trên ống thì trong. Liên cầu khuẩn làm đông sữa trong môi trường sữa và làm tan gelatin trong môi trường gelatin.

Nhóm liên cầu khuẩn không có khả năng tự tổng hợp nhiều chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển của chúng. Một số chủng cần tới 15 axit amin khác nhau, các vitamin, purin, purimidin. Môi trường nuôi cấy liên cầu khuẩn thường là môi trường tổng hợp có chứa pepton, nước thịt, muối, glucose và thạch với 15% máu vô trùng đã loại bỏ huyết tương và bổ sung vào môi trường trước khi đổ ra đĩa peptri. Môi trường thạch máu được dùng để nuôi cấy và định loại liên cầu khuẩn.

Chú ý: *Nhóm liên cầu khuẩn là vi khuẩn hiếu khí, cầu khuẩn, Gram dương, dạng chuỗi, sinh trưởng trong môi trường có bổ sung máu.*

3.1.1 Phân loại

Cho đến những năm 30 của thế kỷ XX, việc phân loại các liên cầu khuẩn vẫn còn nhiều tranh cãi. Nhiều chủng đã được phân lập và đặt tên loài dựa vào bệnh do chúng gây ra. Ví dụ: chủng *Streptococcus erysipelatis* được phân lập từ vùng da bị tấy đỏ (erysipelas), chủng *S. scarlatinae* được phân lập từ bệnh tinh hồng nhiệt.

Tuy nhiên, do việc phân loại này chưa nêu được những trường hợp nhiễm cấp tính do nhóm vi khuẩn sinh mủ gây ra nên hầu như không có giá trị đối với các nhà dịch tễ học. Hiện nay, việc phân loại các chủng này vẫn dựa trên các tiêu chuẩn của Sherman nhưng có bổ sung các tiêu chuẩn về kháng nguyên để chia nhóm liên cầu khuẩn gây dung huyết thành nhiều nhóm và typ khác nhau. Việc phân loại mới nhất do Rebecca Lancefield đưa ra năm 1933. Kết quả phân loại cho thấy rõ ràng nhiều loại bệnh có thể do các liên cầu khuẩn gây nên. Một vi khuẩn gây bệnh khác là *S. pneumoniae* không được xếp vào bảng phân loại của Sherman và Lancefield. Điều này sẽ được làm sáng tỏ ở chương sau, *S. pneumoniae* có nhiều đặc tính chứng tỏ rằng chủng này nằm trong nhóm *Streptococci* (bảng 5).

***Bảng 5.* Phân loại *Streptococcus* bằng đặc điểm hóa sinh theo Sherman**

Nhóm	*Đặc tính*
1. *Pyogenic* (tất cả các nhóm của Lancefield trừ nhóm D và nhóm N)	- Hầu hết β - *hemolytic* sẽ phát triển ở 45^{0}C hoặc với sự có mặt của NaCl 6,5%
2. *Viridans* (không thể xếp loại trong bảng xếp loại của Lancefield)	- α - *hemolytic*, phát triển được ở 45^{0}C nhưng không phát triển khi có mặt của NaCl 6,5%
3. *Lactic* (Nhóm N của Lancefield)	- Không có *hemolytic*, không phát triển được ở 45^{0}C hoặc khi có mặt của NaCl 6,5% nhưng phát triển được ở 10^{0}C với sự có mặt của xanh metylen trong sữa
4. *Enterococcus* (nhóm D của Lancefield)	- Luôn luôn không có *hemolytic*, phát triển được ở 45^{0}C với sự có mặt của NaCl 6,5% và pH=9

3.1.2 Sự dung huyết

Trong quá trình sinh trưởng của các liên cầu khuẩn, chúng tiết nhiều độc tố và enzim vào môi trường xung quanh. Vai trò của độc tố này trong quá trình sinh bệnh chưa biết rõ nhưng thường được dùng để xác định nhóm liên cầu khuẩn. Trong các sản phẩm tiết có chất gây dung huyết là hemolysin làm tan các tế bào máu trong môi trường. Dựa vào sự xuất hiện hay vắng mặt của hemolysin mà nhóm liên cầu khuẩn có thể được chia thành 3 nhóm.

Nhóm các liên cầu khuẩn gây dung huyết α: làm tan các tế bào máu tạo thành vùng ngả màu xanh nâu xung quanh khuẩn lạc. Điều này là do sự hình thành một sản phẩm khử chưa biết rõ sắc tố. Nhóm gây dung huyết này bao gồm *Viridans streptococci* và *Streptococcus pneumoniae.*

Nhóm các liên cầu khuẩn gây dung huyết β: làm tan các tế bào máu một cách hoàn toàn, tạo vùng không màu xung quanh khuẩn lạc.

Điều này cho thấy nhóm này đã tiết ra một hoặc hai loại chất tan gọi là *Streptolysin* S và *Streptolysin* O.

Sở dĩ có tên gọi *Streptolysin S* là vì những nghiên cứu trước đây đã chiết rút được chúng từ huyết thanh (serum). Do *Streptolysin* S bền trong môi trường có oxi (còn *Streptolysin* O không bền) nên nó được coi là bền và có thể chiết rút được từ huyết thanh. *Streptolysin* O không bền, bị bất hoạt trong môi trường có oxi. Vì vậy, hiện tượng dung huyết chỉ xảy ra trong môi trường thạch máu ủ ở điều kiện hiếu khí và do *Streptolysin* S gây ra chứ không phải là *Streptolysin* O. Nếu tế bào được nuôi kị khí thì cả hai đều sinh hemolysin. Có thể coi *Streptolysin* O như một ngoại độc tố, nó có tính kháng nguyên mạnh và có khả năng kích thích cơ thể hình thành kháng thể.

Streptolysin S là một chuỗi polypeptit nhỏ, sinh β- hemolysin, có tác dụng ức chế mang tính hóa học và thuộc dạng thực bào, gây độc đối với một số tế bào nhân thực. Hoạt động của nó là gắn với photpholipit tại trung tâm màng tế bào và chỉ tác động bên ngoài của

bạch cầu mới đủ để diệt các thực bào này. Không như *Streptolysin* O, dạng Streptolysin S không kích thích cơ thể hình thành kháng thể và tính kháng nguyên kém là có thể do nó có kích thước nhỏ.

Streptolysin O gắn với các gốc cholesterol trong màng tế bào và làm tan hồng cầu. Tuy nhiên, phản ứng làm tan máu đó không chỉ là do nhiễm *Streptococcus*, mà còn do các chủng vi sinh vật gây độc khác. Do *Streptolysin* O có khả năng phản ứng với gốc sterol trong màng tế bào của vật chủ và làm giải phóng các enzim phân giải tế bào nên kết quả là phá vỡ cấu trúc và làm chết bạch cầu.

Hơn nữa *Streptolysin* O chịu được tác động của hóa chất và sự vận động của bạch cầu. Dựa vào hiện tượng chất kháng *Streptolysin* O (ASO) có tác dụng ngăn chặn huyết sắc tố của hồng cầu nên *Streptolysin* O được xem là kháng nguyên chính giúp cho việc chẩn đoán sự viêm nhiễm *Streptococcus*, chẳng hạn như bệnh viêm cầu thận cấp và bệnh sốt đi kèm nhức xương.

Nhóm thứ 3 của chủng *Streptococcus* không sinh tan máu nên không tác động tới tế bào máu trong môi trường thạch máu. Nhóm này được gọi là *Streptococcus* gây dung huyết γ. Tuy nhiên, thuật ngữ này dùng chưa chuẩn xác vì không phải tất cả chúng đều gây dung huyết.

Chú ý: *Khi sinh trưởng trong môi trường thạch máu, Streptococcus có thể sinh α, β - hemolysin hoặc không sinh β - hemolysin từ các Streptolysin S.*

3.1.3 Kháng nguyên của các liên cầu khuẩn

Việc phân loại nhóm liên cầu khuẩn, đặc biệt với những chủng quan trọng, về mặt y học là dựa vào sự có mặt của kháng nguyên trong hoặc trên vách tế bào. Rebecca Lancefield thấy rằng, nếu để các liên cầu khuẩn trong axit loãng (pH = 2) và đun sôi ở 100°C trong 10 phút thì sẽ chiết rút được kháng nguyên carbonhydrat hòa tan ở ở phần vách tế bào, chất này được gọi là carbonhydrat C; chúng cũng có thể được chiết rút bằng formalin đun sôi ở 150°C trong vòng 15 phút.

Tất cả các chủng liên cầu khuẩn đều có carbonhydrat C trừ nhóm viridan (không dung huyết) (bảng 5). Kháng nguyên C được chiết từ các liên cầu khuẩn, được phân loại từ kháng thể của vật chủ cho thấy có 13 nhóm kháng nguyên khác nhau. Dựa vào sự khác biệt về nhóm carbonhydrat C mà Lancefield đã chia các liên cầu khuẩn thành các nhóm như: A, B, C, D, E, F, G, H, K, L, M, N và O. Trong đó chủng *Streptococcus* thuộc nhóm A có kháng nguyên C. Mỗi nhóm đều có một nơi sống nhất định, nhóm A thường gây bệnh cho người. Tuy nhiên, đây không phải là yêu cầu quá khắt khe đối với các chủng liên cầu khuẩn, vì chúng cư trú ở nhiều vật chủ khác nhau.

Ngoài việc sử dụng carbonhydrat để phân loại người ta cũng sử dụng các kháng nguyên trong mỗi nhóm để phân biệt cụ thể hơn mỗi chủng thuộc vào loại nào.

Sự phân loại của Lancefield đối với nhóm các liên cầu khuẩn phân biệt bởi sự khác nhau về kháng nguyên nhóm carbonhydrat C và chia chúng thành các nhóm như trên. Ngoài ra còn dựa vào sự khác biệt kháng nguyên trong các nhóm carbonhydrat hoặc protein để chia nhỏ mỗi nhóm thành các type (loại) khác nhau.

Sherman dựa vào tính chất sinh hóa lại xếp liên cầu khuẩn thành các nhóm:

- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus viridans*
- *Streptococcus faecalis*, hiện nay là *Enterococus faecalis.*

Nhóm A (*Streptococcus pyogenes)* là chủng quan trọng nhất trong các nhóm liên cầu khuẩn vì chúng tiết ra các chất gây bệnh cấp tính cho người. Nhóm A đều mang β- hemolytic và được chia nhỏ thành các typ dựa vào protein ở vách tế bào gọi là protein M. Protein M có mặt ở vách và màng ngoài tế bào của *Streptococcus* nhóm A. *Streptococcus* nhóm A có protein M bao xung quanh bề mặt của tế bào. Phân loại liên cầu khuẩn theo Lancefield chỉ ra ở bảng 6 đối với các vật chủ khác nhau.

***Bảng 6.* Phân loại liên cầu khuẩn theo Lancefield**

Nhóm	*Nơi sống thông thường*
A	Con người
B	Trâu bò và người
C	Một số động vật hoang dã và người
D	Đường ruột của người và động vật
E	Lợn
F	Người
G	Người và chó
H	Người
K	Người
L	Chó
M	Chó
N	Các sản phẩm sữa
O	Người

Những khác biệt về mặt huyết thanh học của protein M đã giúp người ta chia nhóm A thành 80 typ nhỏ khác nhau. Chức năng của protein M là gây độc vì nó ngăn cản lối vào của các chất có hoạt tính. Khi không có C_{3b} (phức chất hoạt động như chất optochin không đặc hiệu), sự thực bào của các vi sinh vật xâm nhiễm không xảy ra. Khi có các đột biến gây mất protein M thì tế bào nhanh chóng bị thực bào tiêu diệt. Mặc dù các kháng thể sinh ra chất chống lại cả carbonhydrat C và protein M nhưng chỉ có protein M chịu tác động của kháng thể để bệnh không tái phát. Đó là do các kháng thể đặc hiệu với protein M hoạt động như optochin thúc đẩy sự phát triển của thực bào và phá hủy vi sinh vật. Việc tái nhiễm ở người có thể xảy ra nếu chủng *Streptococci* đó không thuộc typ vừa bị tiêu diệt trước đó.

Chú ý: *Nhóm liên cầu khuẩn A được phân chia trên cơ sở sự khác nhau về kháng nguyên trong lớp protein trên vách tế bào gọi là protein M nằm rải rác trên bề mặt của tế bào nên dễ dàng kết hợp với kháng thể kháng protein M. Vì thế nó có mối quan hệ trực tiếp tới độc lực của liên cầu. Protein M có thể bị thủy phân bởi pepsin hoặc trypsin.*

- Ngoài các kháng nguyên trên, liên cầu khuẩn còn có các nhóm kháng nguyên khác như kháng nguyên T, P và R.

- *Kháng nguyên T:* là protein ở vách tế bào vi khuẩn nó có thể phị phá hủy ở nhiệt độ khi pH thấp.

- *Kháng nguyên P:* bản chất là nucleoprotein, kháng nguyên này có phản ứng chéo với nucleoprotein của tụ cầu.

- *Kháng nguyên R:* có bản chất là protein cũng nằm ở vách tế bào vi khuẩn, kháng nguyên này còn có ở một số typ khác của liên cầu khuẩn và có khả năng đề kháng với trypsin.

3.1.4 Enzim và các độc tố do liên cầu khuẩn sinh ra

Ngoài các chất gây dung huyết tố do liên cầu sinh ra còn có những độc tố và các enzim có thể được liên cầu khuẩn tiết ra ở mức độ khác nhau thuộc nhóm A. Enzim gồm có: Streptokinaza, Streptodornaza, Hyaluronidaza, DPNase, proteinaza.

- *Streptokinaza* có khả năng làm tan sợi huyết, hoạt hóa quanh các vùng đã bị tổn thương tạo điều kiện cho liên cầu lan tràn nhanh hơn. Ngoài ra nó còn là một kháng nguyên có khả năng kích thích cơ thể hình thành kháng thể chống lại enzim này.

- *Streptodornaza* (deoxyrylronucleaza) hoặc *DNaza*.

Enzim này có khả năng thủy phân ADN, làm lỏng dịch mủ. Streptodornaza có 4 loại A, B, C, D, đây là những kháng nguyên khác nhau có thể kích thích cơ thể hình thành kháng thể đặc hiệu.

- *Hyaluronidaza:* có khả năng thủy phân axit hyaluronic tạo điều kiện cho vi khuẩn lan sâu vào các mô của tế bào vật chủ.

- *DPNaza* (Diphospho pyridin nucleotidaza) là enzim có khả năng diệt bạch cầu, chỉ có ở một số nhóm liên cầu khuẩn (A, C, G).

- *Proteinaza:* có khả năng phân giải protein nhanh và kích thích cơ thể hình thành kháng thể.

Các chất gây dung huyết như Streptolysin O gây tan máu có tính chất như một ngoại độc tố, có tính kháng nguyên mạnh dễ bị bất hoạt với oxy, kích thích cơ thể hình thành kháng thể. Có ý nghĩa trong chẩn đoán một số bệnh.

Còn Streptolysin S thì ngược lại không bị bất hoạt bởi oxy và có tính kháng nguyên yếu nên không kích thích cơ thể tạo kháng thể.

Một số độc tố do liên cầu sinh ra như độc tố hồng cầu (erythrogenictoxin) chất này gây mẩn đỏ ở da, gây phát ban ở bệnh nhân mắc bệnh tinh hồng nhiệt, độc tố sinh mủ, chất tiêu diệt bạch cầu (leucocidin), chất độc gây chết chuột, như độc tố (lethal).

Trong số những enzim và các độc tố được nghiên cứu nhiều và rộng rãi có thể kể đến là Streptokinaza có fibrinolysin gây tan cục máu do kích hoạt enzim phân giải protein bất hoạt (plasmocinogen) thường có mặt trong huyết tương trở thành chất hoạt động (plasmin). Do vậy mà Streptokinaza được sản xuất nhiều với tính chất thương mại dùng trong nhiều bệnh viện, nhằm làm tan những cục máu đông đối với những bệnh nhân tim khi lên cơn đau tim. Điều này đã có tác dụng giảm tác hại đối với tim và bệnh nhân mắc bệnh tim mau phục hồi hơn.

Chú ý: *Streptococcus nhóm A sinh nhiều độc tố và enzim hoạt động như các nhân tố gây độc tế bào đối với vật chủ. Những chất đó là nhóm tạo chất dính, Streptokinaza, chất sinh mủ và diệt bạch cầu leucocidin.*

3.1.5 Sự xâm nhiễm của nhóm liên cầu khuẩn gây dung huyết β -nhóm A

Theo điều tra tại khoa Nhi ở Rochester (New York) thì khoảng 10% các bệnh nhân nhập viện có liên quan đến viêm nhiễm *Streptococcus*. Khi viêm nhiễm *Streptococcus* nhóm A thường gây viêm họng (pharyngitis) và bệnh chốc lở (viêm nhiễm ngoài da).

Viêm họng do các liên cầu khuẩn

Biểu hiện trên lâm sàng là rất khác nhau, thường là viêm họng và viêm amiđan. Đặc biệt đối với trẻ em có thể gây viêm họng cấp tính. Lớp màng nhầy luôn đỏ và phồng rộp, cùng với quá trình tiết dịch nhầy. Hạch bạch huyết ở cổ lan rộng, thân nhiệt thường cao, số lượng bạch cầu thường tăng. Thời kỳ ủ bệnh thay đổi từ 1-3 ngày. Sự viêm nhiễm luôn bị tự kìm hãm do sự hình thành các kháng thể

chống lại protein M. Triệu chứng này kéo dài khoảng 5 ngày. Bệnh thường lây lan từ người này sang người khác hoặc từ các vật dụng y tế dùng chung. Đối với trẻ em, chúng thường mang bệnh viêm nhiễm này về nhà và lây lan sang cả gia đình.

3.1.6 Bệnh tinh hồng nhiệt

Bệnh này được gây ra do bất kỳ một typ nào thuộc liên cầu khuẩn nhóm A khi chúng tiết ra một trong các độc tố là pyrogenic hoặc erythrogenic gây mẩn đỏ rát ở da. Bệnh phát ban xuất hiện cùng với các nốt đỏ tươi và sốt.

Bản thân nhóm *Streptococcus* thường được giữ lại ở họng và khoang mũi họng, nhưng đôi khi có thể xâm nhiễm vào máu gây nhiễm bệnh toàn thân. Sau khi gây viêm họng, xuất hiện các nốt đỏ, bệnh nhân thấy rát ở các nốt mẩn đỏ. Bệnh tinh hồng nhiệt thường kéo dài 2 ngày.

Chú ý: *Phần lớn nhóm liên cầu khuẩn thường gây viêm ở họng do chúng tiết ra chất độc tạo mủ, đồng thời gây nên bệnh sốt tinh hồng nhiệt.*

Các loại độc chất tạo mủ của nhóm liên cầu khuẩn gồm nhiều loại trong nhóm A và nhóm B; nhóm sinh nội độc tố (enterotoxin) gây độc có từ nhóm A đến nhóm E, các nhóm này sinh độc tố gây sốc. Các loại do độc tố này được phân chia theo tính chất sinh học của chúng, như tính tạo mủ, ức chế miễn dịch, làm phân chia tế bào lympho (chất mitogen kích thích tế bào phân chia) và khả năng kích hoạt nội độc tố gây sốc có thể dẫn đến tử vong. Các độc tố này sau khi liên kết với MHC trên các tế bào trình diện kháng nguyên, chúng tạo thành một phức hợp cảm nhận đối với vài dạng nhất định của các tế bào lympho T. Chúng được xếp vào dạng siêu kháng nguyên. Sự liên kết này giúp cho các đại thực bào tổng hợp và tiết ra cytokin - nhân tố gây hoại tử ung thư và interleukin - 1. Điều này đã được chứng minh với nhiều ca bị hội chứng sốc do ngộ độc đều được chẩn đoán có nguyên nhân là do các liên cầu khuẩn nhóm A.

Giữa thế kỷ 19, căn bệnh dịch sốt tinh hồng nhiệt xảy ra ở châu Âu và Mỹ có mức độ bệnh viêm nhiễm ban đầu, với tỷ lệ tử vong trên

30%. Tại Côn Minh (Trung Quốc), 50.000 người trong tổng số 200.000 người dân đã chết bởi căn bệnh này (từ 1921 đến 1923).

Rất nhiều người bị chết trong vòng 24 giờ sau khi có những triệu chứng đầu tiên. Càng ngày người ta lại phát hiện càng thường xuyên có các ca viêm nhiễm nghiêm trọng và gây tử vong thường phân lập được các liên cầu khuẩn nhóm A từ máu hoặc phổi. Sự viêm nhiễm thực sự có biểu hiện của sốt tinh hồng nhiệt nhưng lại mang hội chứng như bị sốc do nhiễm độc liên cầu khuẩn.

Độc tố sinh mủ liên kết với đại thực bào và hoạt động như chất siêu kháng nguyên bằng việc cung cấp cho cơ quan cảm nhận các phần phụ của các tế bào T, giúp đại thực bào tiết ra TN_1-α và IL_1. Cuối cùng đã gây sốt và được chẩn đoán là sốt do độc tố của *Streptococcus.*

• Những biến chứng không gây mưng mủ

Streptococcus nhóm A khi gây viêm thường có hai loại biến chứng nguy hiểm liên quan đến tim và khớp xương. Đó là sốt kèm với đau nhức xương và viêm cầu thận.

Những biến chứng này được coi là biến chứng không mưng mủ, với những biểu hiện về triệu chứng từ một đến hai tuần sau khi phục hồi do nhiễm bệnh liên cầu khuẩn. Trong giai đoạn biến chứng thường không thể phân lập được *Streptococcus* từ người bệnh.

a. Bệnh sốt đi kèm với viêm khớp nặng

Bệnh này thường xảy ra sau khi bị nhiễm các liên cầu khuẩn nhóm A mà không được chữa trị. Trong Chiến tranh Thế giới lần thứ II, có gần một triệu ca bị nhiễm *Streptococcus* ở các thủy thủ Mỹ với 21.000 người bị sốt kèm viêm khớp cấp tính. Trong những năm 1930 – 1960, các ca sốt kèm đau xương giảm đáng kể ở phương Tây được lý giải có thể là do đã dùng penicillin để điều trị. Tuy nhiên người ta vẫn chưa rõ lý do tại sao tất cả các bệnh viện lớn lại phải tiếp nhận nhiều ca sốt kèm đau nhức xương trong thập kỷ qua.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng sốt kèm đau nhức xương có thể do đã nhiễm liên cầu khuẩn với bất kỳ typ nào thuộc nhóm A.

Nhưng các đánh giá về mặt dịch tễ học đối với bệnh sốt này đã chỉ ra rằng nó có thể chỉ liên quan đến một nhóm nhỏ các liên cầu khuẩn nhóm A có tính chất gây đau nhức xương nhưng cho đến nay vẫn chưa xác định được chính xác.

Bệnh hồi phục sau sốt thường kèm viêm khớp nhưng không gây hại cho khớp xương mà lại liên quan đến tim gây nên bệnh thấp tim. Bệnh thấp tim xuất hiện khi bị nhiễm liên cầu khuẩn nhóm A ở họng một thời gian dài từ hai đến ba tuần. Một số liên cầu thuộc các typ huyết thanh thường gây thấp tim là typ 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 và 29.

Cơ chế gây sốt kèm đau xương của các liên cầu khuẩn là vẫn chưa rõ ràng, nhưng qua nhiều bằng chứng đã chỉ ra rằng nó là kết quả của phản ứng miễn dịch.

Nhiều giả thuyết được đưa ra để giải thích về những kháng nguyên của Steptococcus như protein M có thể lắng đọng tại khớp xương và tim. Ngoài ra còn nhiều thông báo về phản ứng chéo giữa kháng nguyên của liên cầu trong nhóm A với kháng nguyên tổ chức của cơ tim và thành phần glycoprotein của van tim làm tổn thương tim lâu dài. Khái niệm này được khẳng định thêm khi quan sát các huyết thanh của người bệnh nhiễm các liên cầu khuẩn chưa biến chứng đều có thể mang các kháng thể liên kết với mô tim, mặc dù ở mức thấp hơn ở người bị sốt kèm nhức xương. Giả thuyết sốt kèm nhức xương là kết quả của phản ứng miễn dịch học được xác định từ các nghiên cứu trên bệnh nhân cho thấy có sự tồn đọng một lượng lớn globulin và hợp chất c_3 trong tim. Đây có thể là kết quả của việc hình thành anaphylatoxin (c_{3a} và c_{3b}) gây tổn thương mô tế bào cục bộ.

b. Bệnh viêm cầu thận cấp

Bệnh viêm cầu thận này thường ít xảy ra do các liên cầu khuẩn hơn so với bệnh sốt viêm khớp. Nhiều trường hợp gây bệnh là do các týp thuộc nhóm A như typ 2, một số ít khác như typ 4, 18, 29, 49, 52 và 55. Triệu chứng đầu tiên là tiểu tiện ra máu, thường kèm với tăng huyết áp. Bệnh viêm cầu thận được coi như là phản ứng tự miễn do *Streptococcus* có hoặc tổng hợp nên kháng nguyên làm cho các kháng

thể phản ứng với màng của cầu thận hoặc làm kết lắng hỗn hợp kháng nguyên - kháng thể tại màng. Chất kháng thể đơn tính ở cầu thận người có phản ứng chéo với protein M của *Streptococcus* thuộc typ 6 và 12 nhưng không phản ứng với protein M của chủng thuộc týp 1, 3, 5, 19, 23 (không mang gen gây viêm thận). Hoặc khi kích hoạt tổ hợp C_3 và C_5 của hệ thống miễn dịch - bổ thể sẽ dẫn tới phá hủy mô.

Chú ý: *Cả hai bệnh sốt kèm viêm khớp đầu gối và viêm cầu thận đều xảy ra sau nhiễm Streptococus nhóm A. Triệu chứng này là kết quả của phản ứng tự miễn dịch do các kháng nguyên có trong các liên cầu khuẩn và người bệnh.*

• Chẩn đoán bệnh

Để tránh biến chứng thì cần thiết là phải chẩn đoán ngay được nhóm gây dung huyết ở các liên cầu khuẩn nhóm A và điều trị đầy đủ. Chẩn đoán ở đây có nghĩa là phân lập và xác định được vi sinh vật gây bệnh. Mẫu bệnh phẩm (thường là tăm bông ngoáy họng của người bệnh) được cấy một cách vô trùng trên thạch máu. Sau khoảng 24 giờ nuôi ở tủ ấm 35°C, đĩa thạch máu được kiểm tra xem có xuất hiện các liên cầu khuẩn gây dung huyết β hay không? Đó là những khuẩn lạc màu đục, dạng tròn nhỏ, bao quanh khuẩn lạc là vùng máu mất màu. Nếu nhuộm Gram mà cho kết quả dương tính thì mới chỉ là chẩn đoán sơ bộ.

Nhóm A nhạy cảm hơn các nhóm khác với kháng sinh bacitracin với bằng chứng có sức thuyết phục là *Streptococcus* gây dung huyết β thuộc nhóm A. Có thể xác định được đặc điểm này khi dùng đĩa thạch chứa một lượng nhất định bacitracin, chất kháng sinh này chỉ ức chế *Streptococcus* nhóm A.

Kỹ thuật kháng thể huỳnh quanq chống lại chất C của nhóm A có thể dùng để xác định các loại vi sinh vật này. Có thể dùng các phương pháp thông thường để xác định nhờ các kít có sẵn chứa các kháng thể với carbonhydrat C của nhóm A. Trong quy trình này, dùng tăm bông ngoáy họng và chiết rút carbonhydrat C từ nước bọt thu khoảng 150 ml dịch chiết. Phụ thuộc vào mức độ nhiễm trùng mà carbonhydrat C làm dính các giọt dịch nhày bao quanh kháng thể với nhau nhiều hay ít. Điểm thuận lợi chính của phương pháp này là đòi hỏi ít thời gian

(30 phút) để hoàn thành, cho phép các nhà sinh lý có thể dùng kháng sinh phù hợp trước khi so sánh nhanh với kết quả môi trường nuôi cấy sau 24 giờ.

Chú ý: *Chẩn đoán viêm nhiễm liên cầu khuẩn nhóm A có thể tiến hành bằng việc phân lập vi khuẩn, nhuộm tế bào bằng các kháng thể dạng huỳnh quang kháng Carbonhydrat C, hoặc các giọt dịch nhầy kết dính với nhau do các kháng thể với Carbonhydrat C của nhóm A nổi lên trên bề mặt của chúng.*

Do việc viêm nhiễm liên cầu nhóm A mà không điều trị kịp thời có thể gây sốt kèm viêm khớp cấp nặng, nên việc chẩn đoán ngay viêm họng do *Streptococcus* là điều bắt buộc. Sau khi chẩn đoán được bệnh, áp dụng liệu pháp kháng sinh đầy đủ trong vòng một tuần ngay sau khi bệnh khởi phát.

Tình trạng phòng tránh viêm cầu thận thường không được chữa dứt điểm ngay, nên có nhiều trường hợp do sau khi nhiễm *Streptococcus* ở mức nhẹ nhưng không được điều trị kịp thời cho đến lúc các triệu chứng của sốt kèm viêm khớp cấp và viêm cầu thận xuất hiện, bệnh nhân thường đã phục hồi nên rất khó hoặc không thể nuôi cấy vi sinh vật từ người bệnh đó. Do đó để chẩn đoán cần thiết phải xác định được người bệnh đã phục hồi từ viêm nhiễm *Streptococcus* hay chưa. Điều này có thể thực hiện bằng việc định lượng kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân để dự đoán các sản phẩm sinh ra của *Streptococcus*. Ví dụ: Khi xác định lượng kháng thể của người bệnh trực tiếp chống lại *Streptolysin O*. Nếu chất kháng *Streptolysin O* có hàm lượng cao thì cơ thể mới bị nhiễm *Streptococcus* gây dung huyết β nhóm A. Một xét nghiệm khác gọi là xét nghiệm Streptozym, máu cừu được bao phủ bằng các hỗn hợp sản phẩm do *Streptococcus* sinh ra khi trộn lẫn với huyết thanh của người bệnh đã pha loãng, nếu để xuất hiện bất kỳ chất kháng thể nào kháng *Streptococcus* thì sẽ tạo liên kết dính nhau giữa các tế bào máu cừu.

Chú ý: *Sự có mặt của kháng thể ở nồng độ cao chống Streptolysin O cho thấy bệnh nhân mới viêm nhiễm Streptococcus nhóm A.*

Ngoài liên cầu nhóm A gây bệnh chủ yếu cho người còn các liên cầu nhóm khác cũng có khả năng gây bệnh như liên cầu khuẩn nhóm

D có thể gây bệnh nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, viêm đường tiết niệu có khi còn gây viêm màng tim, tuy vậy cũng có loại liên cầu khuẩn thuộc nhóm khác có thể gây bệnh nhưng ở thể nhẹ hơn.

3.1.7 Phương pháp điều trị đối với viêm nhiễm *Streptococcus* nhóm A

Tất cả các chủng *Streptococcus* nhóm A đều nhạy cảm với nhiều loại kháng sinh, trong đó điển hình là penicillin. Các bác sĩ đều nhất trí rằng khi điều trị bằng penicillin cần được duy trì ít nhất từ 8 - 10 ngày để tiêu diệt hết vi khuẩn này. Cần ghi nhớ là việc điều trị đầy đủ trong thời kỳ cấp tính sẽ ngăn cản những biến chứng gây sốt kèm viêm khớp cấp. Mặc dù penicillin có khả năng phá hủy *Streptococcus* nhưng nó cũng chỉ rút ngắn được một chút ít trong giai đoạn viêm nhiễm vào họng mà thôi. Nhìn chung, các triệu chứng thường kéo dài khoảng 5 ngày kể cả có hoặc không dùng penicillin.

Ở những người vừa phục hồi khỏi bệnh viêm khớp, một số vẫn có thể bị tái phát bệnh khi bị nhiễm lại *Streptococcus* nhóm A. Những người giữ được penicillin trong máu ở mức nhất định nào đó thì có thể hạn chế được viêm nhiễm Streptococcus. Đối với những người vừa mới khỏi bệnh viêm cầu thận vẫn nên dùng tiếp penicillin một thời gian nữa bởi vì một số ít typ của các liên cầu khuẩn vẫn có thể gây tái phát bệnh.

Ngoài ra, gần như rất khó ngăn chặn được sự lây nhiễm *Streptococcus* vì có rất nhiều triệu chứng và các chất mang (vật truyền bệnh) của nhóm gây dung huyết β. Tùy vào mùa trong năm mà luôn có từ 5-10% lượng người mang các mầm phát sinh bệnh.

Chú ý: *Nhóm Streptococcus nhóm A nhạy cảm với penicillin và chất kháng sinh này luôn được dùng để phòng bệnh cho người bị bệnh tim khỏi bị viêm khớp cấp và để tránh tái phát bệnh.*

3.1.8 Phế cầu gây viêm phổi (*Streptococcus pneumoniae)*

Các vi khuẩn thuộc loài *S. pneumoniae* thường liên quan đến cầu khuẩn phổi *Pneumococcus.* Chúng có hình dạng nhọn, luôn xếp thành

cặp, có thể tạo thành chuỗi ngắn, thuộc nhóm vi khuẩn Gram dương, không chuyển động và không tạo bào tử nhưng có vỏ nhầy. Trên cơ sở sự khác nhau về kháng nguyên trong lớp vỏ nhầy *polysaccharit*, có thể chia loài này thành 80 typ.

Đặc tính dinh dưỡng của loài này cũng giống với các loài thuộc giống *Streptococcus* khác. Trong môi trường máu chúng tiết ra α - hemolysin, các loại kháng sinh độc tố ngoại bào hoặc enzim như leucocidin, hyalinoxidaza và pneumolysin. Do *Pneumococcus* gần giống về đặc điểm khuẩn lạc và hình thái học với nhóm *Streptococcus* gây viêm phổi nên cần có những xét nghiệm bổ trợ để phân biệt rõ *Streptococcus pneumoniae* và *Pneumococcus pneumoniae*.

Trong phòng thí nghiệm có 3 cách để xác định:

- *Cách 1:* Dựa vào tính hòa tan muối mật của *Pneumococcus*. Thực tế là bất kỳ một tác nhân hoạt động bề mặt (như xà phòng hoặc thuốc tẩy) có thể kích hoạt hệ enzim tự phân hủy, làm chết hoàn toàn *Pneumococcus*. Do giống *Streptococcus* không hòa tan mật nên dùng cách này để phân biệt hai loại vi khuẩn này.

Do việc xét nghiệm khả năng hòa tan mật yêu cầu phải ở giai đoạn phát triển đầu của vi khuẩn, nên việc xác định các giống vi khuẩn này thường kéo dài.

- *Cách 2:* Đơn giản hơn, các đĩa optochin thương mại (được tẩm etylhydrocuprein hydrochlorid) đặt vào môi trường thạch rồi ủ với chủng vi khuẩn cần xác định. Do *Pneumococcus* đặc biệt nhạy cảm với hỗn hợp này nên không thể phát triển được, ngược lại nhóm *Streptococcus* lại không nhạy cảm với optochin nên phát triển dần dần.

- *Cách 3:* Thường ít được sử dụng hơn vì dựa vào tính gây bệnh của *Pneumococcus* đối với chuột bạch. Do hiện tượng viêm nhiễm vào trong màng bụng chỉ xuất hiện ở một số ít *Pneumococcus* mà không có gây bệnh ở *Streptococcus* nên chuột sẽ bị chết trong vòng 18-24 giờ.

Chú ý: *Pneumococcus được chia thành các typ dựa vào sự phân biệt kháng nguyên trên bề mặt lớp vỏ nhày của chúng. Có thể phân biệt chúng dựa vào khả năng hòa tan mật hoặc không thể mọc trên môi trường thạch đĩa có optochin.*

3.1.9 Khả năng gây bệnh

Nhóm *Pneumococcus* tiết ra độc tố tiêu hủy tế bào được gọi là pneumolysin - gắn với cholesterol trong màng tế bào vật chủ. Vai trò gây bệnh của pneumolysin không biểu hiện rõ nhưng theo một số báo cáo thì nó có thể có chức năng ức chế các tính chất kháng vi khuẩn của bạch cầu trung tính và hoạt động opsomic của huyết thanh thường.

Phổi là nơi trọng yếu để vi sinh vật gây bệnh đến các phế nang. Đối với nhóm *Pneumococcus* thì lớp vỏ nhày là nơi giúp cho chúng có thể sống sót và tiết ra độc tố gây bệnh. Một khi chủng này mất lớp vỏ nhày, chúng nhanh chóng bị thực bào phá hủy. Sự biến đổi của typ *S. pneumoniae* này thành typ mới nhờ sử dụng ADN từ các tế bào vi sinh vật của typ mới đã mở ra những hiểu biết về gen.

Nhóm *Pneumococcus pneumoniae* thường gây viêm phổi cấp tính ở các vùng thông thường, điều này có liên quan đến các mô ở một trong nhiều thùy phổi. Bệnh này thường bất ngờ nặng lên, người bệnh thấy gây lạnh, sốt và đau màng phổi. Phế nang dầy lên do bị ép da (trong khoảng 25% các ca), thường phát hiện ở giai đoạn đầu. Thời kỳ ủ bệnh thường từ 1-3 ngày, phạm vi tác động của *Pneumococcus pneumoniae* khác nhau đối với độ tuổi của mỗi người do điều kiện dân cư và nghề nghiệp. Ở Mỹ, mỗi năm có khoảng 300.000- 400.000 người mắc bệnh này với tỷ lệ tử vong 15.000 - 60.000 ca. Khi sống tập thể theo từng nhóm nhỏ trong quân đội thường có tỷ lệ nhiễm bệnh cao hơn 10 - 20 lần so với 1000 người dân sống rải rác. Tỷ lệ *Pneumococcus* trong thợ đào vàng ở châu Phi cao hơn 100 lần người dân. *P. pneumoniae* thường xuất hiện như một phần của hệ vi sinh vật thông thường của đường hô hấp trên trong cơ thể người.

Tuy chưa hiểu được cơ chế ngăn cản của các thể nang đối với *Pneumoniae* nhưng phổi khỏe mạnh hoàn toàn có thể kháng được sự viêm nhiễm. Bệnh viêm phổi do *Pneumococcus* thường đi kèm với sự viêm nhiễm virut ở đường hô hấp trên. Những người có nguy cơ mắc bệnh cao là người có vấn đề ở đường hô hấp, những người bại liệt, nghiện thuốc lá nặng, người hít phải các chất kích thích độc hại.

Nhóm *Pneumococcus* cũng có phần nào liên quan đến bệnh viêm màng não do vi khuẩn thường thấy ở người lớn. Bệnh này xuất hiện

do biến chứng của viêm nhiễm *pneumoniae* và viêm xoang, trong đó vi khuẩn đi vào não bằng đường máu, hoặc từ vết rạn, vỡ hộp sọ hoặc mũi hầu.

Cuối cùng cần lưu ý rằng 75% số trẻ em bị viêm tai giữa thường ở 6 tuổi thì *Pneumococcus* là tác nhân chiếm tới một nửa sự viêm nhiễm. Sự viêm nhiễm này là rất hiếm ở người lớn. Trẻ ở giai đoạn 1 tuổi mà bị viêm tai giữa thường bị tái phát về sau, kết quả là làm giảm thính lực. Viêm xoang do *Pneumococcus* là tác nhân chính chiếm tới 30 - 40% trong số các ca do nhiễm vi khuẩn khác.

Chú ý: *Pneumococcus là nguyên nhân gây viêm thùy phổi, tác hại thứ hai là viêm màng não và cũng là tác nhân gây viêm tai giữa ở trẻ em.*

3.1.10 Phương pháp điều trị

Thu mẫu xét nghiệm đờm từ người bệnh là rất quan trọng. Mẫu tiêu bản phết trực tiếp lên kính để quan sát vi khuẩn Gram dương dựa vào tính chất màng nhày của *Pneumococcus.*

Một xét nghiệm chuyên dụng khác là xét nghiệm Neufield. Xét nghiệm này dựa vào đặc tính vỏ nhày của vi khuẩn được trộn lẫn với các kháng thể đặc trưng cho typ, khi đó vỏ nhày sẽ khúc xạ hơn và xuất hiện sự phồng rộp lớn hơn bình thường. Quan sát trên hình ảnh thấy sự phồng lên của lớp vỏ nhày. Trên thực tế, từ khi sử dụng penicillin thì xét nghiệm Neufield chỉ là công cụ dịch tễ học, cách này đã không còn sử dụng được nữa. Do vậy, để phát hiện *Pneumococcus* phải cần đến các đặc điểm hình thái.

Khi có nghi vấn viêm màng não do *Pneumococcus*, thì trong chẩn đoán sẽ tiến hành lấy dịch não tủy chứ không phải lấy đờm xét nghiệm.

Sử dụng các chất kháng sinh là phương pháp thực sự hữu hiệu đối với sự viêm nhiễm *Pneumococus* như tetracyclin, erythromycin. Trong đó *penicillin* là hiệu quả nhất. Sulfonamid không có hiệu quả điều trị.

Chất kháng huyết thanh cũng được dùng nhưng trước khi dùng cần phân loại về vi sinh vật để xem loại kháng huyết thanh có được sử dụng hay không.

Do hệ vi sinh vật phân bố rộng trong dân cư nên các biện pháp phòng chống rất khó. Tỷ lệ tử vong do *Pneumococus* từ 5-10%, đến những người 70 tuổi thì tỷ lệ này khoảng 60%. Khoảng 90% các loại bệnh do *Pneumococus* thì chỉ tập trung vào 23 typ gây bệnh, nên ở Mỹ (1978) đã sản xuất được 23 loại vacxin *Pneumococus* khác nhau và đã được cấp bằng chứng nhận. Các vacxin này là các nguyên liệu vỏ nhày polisaccharid được tinh chế kí hiệu từ 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 17, 19, 20, 22, 23, 26, 34, 43, 51, 54, 56, 57, 68 và 70. Khi dùng vacxin pneumovax có tác dụng làm tăng sức đề kháng đối với polisaccharid vỏ nhày và làm giảm sự viêm nhiễm *Pneumococus pneumoniae*.

3.2 Nhiễm bệnh khác theo đường hô hấp

3.2.1 Gây viêm màng não dịch tễ (*Neisseria meningitidis*)

Neisseria meningitidis là vi khuẩn mang tế bào hình cầu, kích thước 1µm, hai mặt lõm quay vào nhau giống như hạt cà phê, bắt màu Gram âm, gây bệnh viêm màng não dịch tễ.

Một số chủng thuộc *Neisseria* không gây bệnh thường có trong nước bọt, phổ biến nhất là *N.sicca*. Giống *Neisseria* không có khả năng di động, có khả năng oxy hóa dymetyltetamethylparaphenylene diamine hydrochloride. Có thể dùng tính chất này để phân biệt khuẩn lạc *Neisseria* với các khuẩn lạc của vi khuẩn khác nhưng không phân biệt được giữa các loài thuộc *Neisseria* với nhau. Xét nghiệm oxy hóa được tiến hành bằng cách để ngập đĩa petri đã mọc khuẩn lạc vào ete dimetyl hoặc tetamethyl- paraphenylene diamine hydrrochloride và theo dõi sự thay đổi màu khuẩn lạt, khuẩn lạc có phản ứng oxy hóa dương tính tức là đầu tiên *Neisseria* khuẩn lạc có màu hồng sau là đỏ sẫm và cuối cùng là đen. Thuốc thử đã diệt tế bào nhưng nếu khuẩn lạc này được cấy sang môi trường khác trước khi chuyển sang màu đen thì có thể mọc lại được.

Thuốc thử có thể được thấm vào tờ giấy lọc và khuẩn lạc nghi ngờ sẽ được cấy một vòng que cấy phết vào tờ giấy đó. Phản ứng dương tính sẽ xảy ra sau 10-15 giây, nếu không thấy xuất hiện màu trên giấy bạc thì sẽ là âm tính.

Chỉ có hai loài thuộc giống *Neisseria* là có thể gây bệnh cho người, đó là ***N.meningitidis*** gây bệnh viêm não dịch tễ và ***N.gonorrhoae*** gây bệnh lậu. Cả hai đều có đặc điểm là không nằm trong hệ vi khuẩn chí của cơ thể.

Tất cả các loài không gây bệnh thuộc giống *Neisseria* đều có thể phát triển ở nhiệt độ phòng khoảng 22°C, có thể mọc tốt ở môi trường thí nghiệm để ngoài không khí, còn loài gây bệnh thì rất nhạy cảm với axit béo và một lượng rất nhỏ kim loại có trong môi trường pepton và thạch thường. Hiệu quả ức chế này sẽ bị loại bỏ nếu bổ sung huyết thanh hoặc máu vào trong môi trường. Hơn nữa, nếu máu đun nóng ở 80°C trong 10 phút thì có tác dụng tốt tới sự phát triển của vi khuẩn, khi đó môi trường có màu nâu sẫm và thường gọi là môi trường thạch chocolat. Bên cạnh đó điều kiện tối thích cho sự phát triển của loài gây bệnh đòi hỏi phải nhiều CO_2 hơn trong không khí. Vì vậy, đĩa môi trường nuôi cấy *Neisseria* thường để trong bình mà trước đó đã đặt một ngọn nến cháy trước khi đóng nút. Khi nến cháy sẽ sử dụng O_2 và sinh CO_2 làm tăng hàm lượng CO_2 trong bình lên 10%. Trong các phòng thí nghiệm lớn, các bình CO_2 thường được dùng để cung cấp CO_2 cho nuôi cấy *Neisseria.*

Neisseria meningitidis (còn được gọi là M*eningococcus*), vi khuẩn này đã gây ra khoảng 2000 - 3000 ca viêm não cấp tính xảy ra mỗi năm ở Mỹ. Ngoài ra, nhiều nước khác cũng xuất hiện bệnh viêm màng não do vi khuẩn này gây nên.

Chú ý: *Tất cả các Neisseria đều có phản ứng oxydaza dương tính. Chủng Meningococcus thường mọc trên môi trường thạch màu chocolat trong điều kiện có 10% CO_2 là tốt nhất.*

3.2.2 Phân loại kháng nguyên

Meningococcus được chia thành nhiều nhóm vi khuẩn dựa vào các đặc điểm kháng nguyên thông thường. Các nhóm hiện nay là A, B, C, D, X, Y, Z, L, W135 và 29E. Các tế bào thuộc nhóm X, Y, Z còn thấy ở trong một số vật thể mang và không liên quan về mặt dịch tễ học của bệnh viêm màng não. Trong khi đó các nhóm A, B và C lại là nguyên nhân chính gây nên bệnh viêm màng não dịch tễ, kháng

nguyên đặc hiệu của nó là lớp vỏ nhày polysaccharit. Một số nhóm thuộc *Meningococus* được chia nhỏ hơn theo sự phân biệt bởi các typ huyết thanh dựa vào kháng nguyên ở protein màng ngoài của chúng.

3.2.3 Khả năng gây bệnh

Meningococcus là nhóm vi khuẩn kí sinh bắt buộc trên người và thường tiềm ẩn ở vùng mũi hầu của các thể không mang triệu chứng. Trong thời kỳ dịch tễ, tỷ lệ các cá thể mang vi khuẩn trong cơ thể thay đổi từ 2-8% tùy thuộc vào mùa và ở một vùng nhỏ như một trại lính thì tỷ lệ các thể mang vi khuẩn trung bình vượt quá 40%. Do đó tỷ lệ lây lan là rất lớn thông qua đường hô hấp.

Chú ý: *Meningococcus có thể chia thành nhiều nhóm dựa vào sự khác biệt kháng nguyên trong vỏ nhày. Nhóm này lây lan chủ yếu qua cá thể không mang triệu chứng.*

Nếu tìm hiểu chu kỳ phát triển của vi khuẩn gây bệnh thì quá trình nhiễm *Meningococcus* có thể chia làm 3 giai đoạn. Giai đoạn một mang đặc điểm nhiễm trùng vào khoang mũi hầu, chỉ thấy có triệu chứng viêm nhiễm rất nhỏ. Giai đoạn này kéo dài từ vài ngày đến cả tháng, đồng thời cũng hình thành các kháng thể trong vòng một tuần mặc dù chưa có triệu chứng nhiễm trùng.

Một số ít trường hợp, *Meningococcus* có thể nhiễm vào máu ở giai đoạn hai gọi là nhiễm trùng huyết và có thể dẫn tới tử vong trong vòng 6 - 8 giờ hoặc bị sốt gây cảm giác khó chịu và phòng rộp rát ở da, chỗ có cầu khuẩn. Vi khuẩn gây thương tổn ở phần khớp xương và phổi, rất hiếm khi xuất hiện ở vùng thận. Các thương tổn xảy ra ở nội tạng được xem là do sự giải phóng độc tố endotoxin. Vì vậy có thể dẫn tới tình trạng đông máu, nổi mạch rải rác.

Viêm nhiễm *Meningococcus* sẽ dẫn tới từ sự ngưng kết làm đông máu trong mạch máu ở một số vùng (DICC - disseminated intravas cular coagulation). Trong trường hợp này, máu vón cục gây tắc đầu tay chân buộc phải cắt bỏ. Quá trình DICC không phải là đặc trưng của *Meningococcus* nhưng nó có thể gây ra bất kỳ lúc nào khi cơ thể có chứa một lượng lớn endotoxin đã được giải phóng ra, nó kích thích

cơ thể tổng hợp yếu tố hoại tử u loại α (TNFα – Tumor necrosis factor α) và làm hoạt hóa yếu tố đông máu XII.

Trong giai đoạn ba: vi khuẩn này có thể gây tắc máu não rồi viêm nhiễm đến màng não với triệu chứng là đau đầu dữ dội, cứng cổ, nôn mửa kèm mê sảng lẫn lộn. Mức độ TFN-α trong dịch tủy sống tương ứng với mức độ phá vỡ mạch máu, hạn chế máu vào não và sự nguy kịch của bệnh là trầm trọng. Các nhân tố gây bệnh chủ yếu của *Meningococus* là khả năng kháng lại các đại thực bào nhờ lớp vỏ nhày của chúng và giải phóng ra một lượng lớn endotoxin.

Tính chất bất thường của *Meningococus* gây bệnh là tiết ra enzim phân giải protein với cơ chất là lớp IgA1 của các globulin miễn dịch. Dựa vào sự khác biệt kháng nguyên tối thiểu trong các chuỗi nặng, IgA được chia làm hai nhóm phụ ký hiệu là IgA1 và IgA2. Enzim của vi khuẩn này đã tách IgA1 làm hai mảnh dẫn đến làm giảm hiệu quả của kháng thể. Có thể suy luận ra rằng, đặc tính này đã làm hình thành nhiều màng nhày, trong đó IgA là cơ chế phòng vệ chủ yếu của vật chủ.

Chú ý: *Meningococus nhiễm vào khoang mũi, sau đó vào máu dẫn đến gây nên ngưng kết mạch máu cục bộ và cuối cùng gây tác hại vào màng não làm viêm màng não.*

3.2.4 Điều trị

Kiểm tra trực tiếp vi khuẩn trên kính hiển vi, lấy vết mẫu bệnh phẩm làm tiêu bản, soi kính và đoán bệnh.

Đồng thời xét nghiệm mẫu dịch não tủy, máu, dịch tiết ở xoang mũi hầu và những vùng thương tổn ở da. Khi soi trên kính hiển vi thấy *Meningococus* thường có trong tế bào bạch cầu đa nhân. Làm xét nghiệm nước bọt vùng họng rồi nuôi ở môi trường thạch máu thạch màu chocolat. Tuy nhiên, môi trường thích hợp nhất lại là thạch máu chọn lọc Thayer-Martin có kháng sinh vancomycin và Nystatin. Các kháng sinh này ức chế nhiều chủng vi sinh vật và nấm nhưng lại vô hại đối với *Neisseria* gây bệnh.

Xét nghiệm cuối cùng để xác định *Meningococus* là xét nghiệm lên men máu và huyết thanh học sử dụng nhóm kháng huyết thanh

đặc hiệu kết dính để phát hiện các chủng chưa rõ. Các Kít thương mại là glucoza, maltoza, saccaroza, ADN và penicillin. Cho vào mỗi túi có một lượng huyền phù vi khuẩn trong nước muối sinh lý. Kết quả lên men được giữ sau 2 giờ ủ ở 37°C. Phương pháp điện di miễn dịch thường cũng được dùng để xác định sự có mặt của kháng nguyên ở *Meningococus* trong dịch não tủy. Phương pháp chuyển dịch não tủy và các kháng thể tới lớp màng nhầy polysaccharid của *Meningococus* về mỗi phía trong trường điện tử. Thí nghiệm dương tính khi một dải kết tủa được hình thành giữa bất kỳ chất kháng nguyên nào và lớp màng nhầy trong dịch tủy sống gặp nhau. Ngoài ra cũng có thể phát hiện nhờ quan sát phản ứng hoặc dùng các giọt mủ khi các thành phần polysaccharid đặc hiệu bị hấp phụ. Cho đến đầu những năm 1960 sulphonamid là loại thuốc dùng để điều trị viêm nhiễm *N. meningitidis* vì chúng xâm nhập nhanh chóng vào hàng rào máu. Tuy có nhiều trường hợp vi sinh vật kháng lại sulphonamid đang tăng dần đến mức mà chất này rất ít được dùng. May thay penicillin lại có hiệu quả tốt. Erythromycin cũng có hiệu quả và thường dùng phối hợp để tăng tác dụng của penicillin.

Vacxin được làm từ kháng nguyên polysaccharid ở vỏ nhày của vi khuẩn được sản xuất hiện nay rất sẵn 4 nhóm kháng nguyên (A, B, Y và W135). Năm 1975 vacxin nhóm A và C được dùng để ngăn chặn bệnh viêm màng não ở Sampaulo (Brazil). Thời kỳ này ở Brazil có hơn 20.000 ca bị bệnh thì có 3000 người chết do viêm nhiễm cầu khuẩn nhóm A và nhóm C. Vacxin chống cầu khuẩn nhóm A có hiệu quả cho trẻ em khoảng 3 tháng tuổi nhưng vacxin nhóm C lại không thể bảo vệ cho trẻ dưới 2 năm tuổi. Kháng nguyên polysaccharid nhóm B được tinh chế ở người gọi là vacxin nhóm B. Nhóm này có thể chia nhỏ thành khoảng 15 typ huyết thanh dựa vào tính kháng nguyên của các protein màng ngoài của chúng. Thí nghiệm trên động vật và người tình nguyện thấy rằng, các kháng thể trực tiếp chống lại các protein ở màng ngoài của týp đặc hiệu và cho thấy khả năng sản xuất vacxin nhóm B. Hơn nữa do huyết thanh typ B được xem là có khả năng giảm tỷ lệ gây nhiễm của ít nhất một nửa nhóm B nên được dùng để hạn chế sự gây viêm nhiễm. Loại vacxin thử nghiệm trên

polysaccharid được tinh chế sạch của nhóm B với protein màng ngoài đã thúc đẩy khả năng miễn dịch của polysaccharid nhóm Y nên có thể vacxin này cũng có hiệu quả với toàn bộ nhóm B. Trong vài năm qua viêm não do nhóm Y và nhóm W135 cũng phát triển mạnh hơn, riêng nhóm W135 chiếm 10-15% ca nhiễm bệnh ở châu Âu, những chủng thuộc nhóm Y lây lan nhanh hơn và đặc biệt xuất hiện nhiều ở Mỹ.

Chú ý: *Sự viêm nhiễm Meningococus được chẩn đoán và phân lập để xác định vi khuẩn. Loại vacxin chứa kháng nguyên polysaccharid 4 kháng nguyên ở vỏ nhầy của vi khuẩn cũng đã được sản xuất hàng loạt. Các kháng sinh có thể sử dụng là penicillin, Erythromycin.*

3.3 Bệnh ho gà do *Bordetella pertussis*

Vi khuẩn *Bordetella pertussis* là tác nhân gây bệnh ho gà. Loài này lần đầu được Fules Bordet và Octave Gengou phân lập. Chúng có tế bào hình cầu nhỏ, thuộc vi khuẩn Gram âm, không có khả năng di động và không tạo bào tử nhưng có thể hình thành vỏ nhầy.

3.3.1 Khả năng gây bệnh

Sự viêm nhiễm bắt đầu bộc phát ở các tế bào mô nhày của đường hô hấp sau thời kỳ ủ bệnh từ 7-10 ngày với các biểu hiện ban đầu là chảy nước mũi rồi sang t hắt hơi, tuy nhẹ nhưng thường đi kèm với ho. Sau 1 - 2 tuần bệnh tiến tới giai đoạn gây cơn co thắt không đều, khi đó ho bắt đầu dữ dội còn gọi là ho gà tức là ho khùng khục khi hít vào. Những cơn ho gà có thể rất dữ dội, gây nôn mửa, co giật làm người bệnh kiệt sức. Giai đoạn co thắt không đều kéo dài khoảng 2 tuần tiếp theo là giai đoạn khôi phục sức khỏe (khoảng 2 tuần nữa).

Sự lây lan bệnh chủ yếu xảy ra ở giai đoạn chảy nước mũi trước khi bệnh được chẩn đoán. Khi đó vi khuẩn nhày có ở khoang mũi hầu và khi người bệnh ho (kể cả khi ho không mạnh) nhưng vi khuẩn vẫn bắn ra bay vào không khí. Người ta thường chỉ cách ly người bệnh sau khi phát hiện thấy người đó bị ho gà.

Nhóm vi khuẩn này không nhiễm vào máu nhưng vẫn lưu lại trong cơ quan hô hấp. Các cá thể mang vi khuẩn không được ghi nhận nhưng nhìn chung người ta tin rằng các ca ho gà nhẹ ở người

lớn thường là nguồn gốc nhiễm sang trẻ em. Một số ít nhóm vi khuẩn được nghiên cứu kỹ lưỡng như *B. pertussis* với những hiểu biết về sự gây nhiễm ở mức độ phân tử. Chủng này có 3 tác nhân gây bệnh là (1) Độc tố Pertusis; (2) Chu kỳ adenylate ngoại bào; (3) Độc tố gây độc khí quản Trachial cytoxin (TCT). Các nhân tố khác như độc tố endotoxin của vi khuẩn, bắt màu Gram âm cũng có thể dùng trong chẩn đoán sự viêm nhiễm do vi khuẩn này.

3.3.2 Độc tố ho gà (Pertusis)

Độc tố này có hoạt tính của enzim, thủy phân các coenzim nicotinamide adenine dinucleotid (NAD) thành adenosin diphotphat ribose (ADP ribose) trong protein của vật chủ. Chất này có hoạt tính điều hòa tác dụng của vòng adenylate. Khi đó, nó đã tự phá hủy khả năng điều hòa và cho phép kích hoạt thủy phân ATP để hình thành một lượng lớn vòng adenylate dạng monophosphate (cAMP). Dẫn đến kích hoạt proteinkinaza và gây nên quá trình photpho hóa protein trong các tế bào của vật chủ. Kết quả là:

1) Hiệu ứng quá mẫn cảm đã làm tăng độ mẫn cảm cao với histamin.

2) Hiệu ứng kích hoạt mức độ nhỏ làm tăng sự tổng hợp insulin dẫn tới giảm đường trong máu.

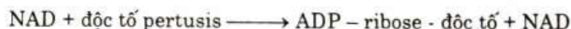
3) Hiệu ứng thúc đẩy sự tăng sinh các tế bào bạch huyết dẫn tới lượng bạch huyết tăng cao trong máu. Những yếu tố này đã dẫn tới sự tổng hợp nhiều cAMP.

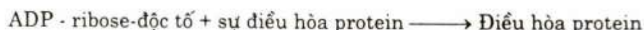
Tác dụng cơ bản của độc tố pertusis có thể chia thành hai bước chung:

(1) Sự không hoạt động của vòng adenylat có sự điều hòa của protein.

(2) Tiếp theo là sự tạo thành quá mức cAMP bởi hoạt động của vòng adenylate.

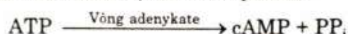
(1) Sự hoạt động của vòng adenylate có sự điều hòa của protein:


NAD + độc tố pertusis ⟶ ADP – ribose - độc tố + NAD


ADP - ribose-độc tố + sự điều hòa protein ⟶ Điều hòa protein


ADP - ribose + độc tố

(2) Sự hình thành cAMP khi thiếu sự điều hòa protein


$$ATP \xrightarrow{\text{Vòng adenykate}} cAMP + PP_i$$

Độc tố pertusis cũng liên quan với chất dính đặc hiệu của vi khuẩn và lớp lông mịn ở lớp biểu mô của cơ quan hô hấp.

3.3.3 Chu trình sinh adenylat ngoại bào

Bên cạnh cơ chế theo chu trình adenylat của vật chủ, độc tố pertusis của vi khuẩn cũng được kích thích để tiết ra enzim adenylat ngoại bào. Enzim này thấm vào tế bào vật chủ để sản sinh ra nhiều cAMP hơn. Một hiệu ứng quan trọng khác của việc tăng lượng lớn cAMP là đã làm ức chế chức năng tiêu diệt bạch cầu trung tính và bạch hầu đơn nhân lớn cũng như các tế bào giết tự nhiên (killer cells). Mặc dù điều này có sự kích hoạt của proteinkinaza nhưng việc sản sinh superoxid vẫn bị ức chế. *B. pertussis* có thể xâm nhập vào các đại thực bào và các tế bào biểu mô. Ở đó có thể xảy ra sự phân phối các vòng adenylat ngoại bào dẫn tới tế bào chất của tế bào nhiễm độc.

3.3.4 Sự ngưng kết hồng cầu thành dạng sợi

Nhân tố gây nên hiện tượng này có dạng hình que nhỏ bám vào bề mặt của vi khuẩn. Khi xảy ra sự ngưng kết, hồng cầu cùng với độc tố pertusis đã gắn tế bào với lớp lông mịn trên biểu mô của hệ hô hấp. Nếu vi khuẩn thiếu một trong hai yếu tố trên thì không thể kết dính với lớp lông mịn ở hệ hô hấp được.

3.3.5 Pertactin

Pertactin là protein bề mặt của vi khuẩn, có chức năng thúc đẩy việc gắn vi khuẩn với tế bào động vật có vú. Dạng đột biến thì không thể tạo được độ dính của pertactin với các tế bào vật chủ. Điều đó cũng quan trọng như tính gây độc của chủng vi khuẩn này khi quan sát phản ứng của các kháng thể với pertactin.

3.3.6 Độc tố gây độc khí quản (TCT)

Một trong những triệu chứng gây độc do nhiễm *B. pertussis* là gây ho dữ dội. Điều này có liên quan tới sự phá hủy các tế bào lông mịn của cơ quan hô hấp mà vi khuẩn tiết ra, đã gây độc đối với khí

quản gọi là độc tố khí quản. Chất này tích lũy trong màng nhày của phổi, trong vi khuẩn và các vùng viêm tấy. Độc tố khí quản (TCT) là sản phẩm cắt đứt mạch peptidoglycan ở thành tế bào của vi khuẩn Gram âm. Cơ chế của độc tố này là phá hủy các tế bào biểu mô lông mịn (những tế bào này có khả năng sản sinh ra interleukin-1 (IL-1)). Kết quả này tiếp tục được khẳng định khi quan sát sự biến đổi ngoại sinh trên chuột thí nghiệm khi thêm IL-1 đã làm tái sản sinh TCT trong môi trường và dẫn đến làm độc khí quản của chuột.

Chú ý: *Bệnh ho gà có thể chia ra làm 3 giai đoạn: chảy nước mũi, co thắt không đều và hồi phục sức khỏe. Các nhân tố gây độc chủ yếu gồm độc tố pertusis, adenylat ngoại bào, yếu tố gây ngưng kết hồng cầu, pertactin và độc tố khí quản.*

3.3.7 Các pha thay đổi của *Bordetella pertussis*

Nhiều năm qua, các chủng vi khuẩn ho gà gây độc khí quản đã được phân lập trực tiếp trên bệnh nhân và đã trải qua hàng loạt những thay đổi khi chúng được nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Các thay đổi này thường ở hình thái khuẩn lạc và những nhân tố gây bệnh. Sự thay đổi này được gọi là những pha 1, 2, 3, 4. Pha 1 có tính chất gây độc là cao nhất và pha 4 là pha không còn độc nữa.

3.3.8 Xét nghiệm và điều trị

Chủng *B. pertussis* được lấy bằng miếng gạc được đặt trong lỗ mũi để 15-30 giây. Sau đó, miếng gạc được đặt vào trong môi trường Bordet- Gengon và nuôi cấy trong vài ngày. Tuy nhiên, cần lưu ý là chủng vi khuẩn này có thể chết rất nhanh nên cần cấy ngay sau khi lấy mẫu. Vì *B. pertussis* kháng với penicillin nên mẫu vật có thể được thấm một giọt penicillin để hạn chế sự phát triển của vi khuẩn khác ở cổ họng.

Trên môi trường thạch, chủng này có thể xác định được nhờ kháng huyết thanh đặc hiệu đối với xét nghiệm ngưng kết hoặc nhuộm huỳnh quang kháng thể đặc hiệu. Kỹ thuật xét nghiệm này còn được dùng để xét nghiệm những dịch nhày ở khoang mũi hầu.

Việc điều trị vi khuẩn ho gà cần phải dứt điểm, một số chất kháng sinh được dùng có hiệu quả là erythromycin, tetracyclin hoặc chloramphenicol. Điều trị bằng kháng sinh cũng giúp giảm sự viêm nhiễm lần hai của một số vi sinh vật khác như bệnh viêm cuống phổi. Không dùng penicillin để điều trị bệnh ho gà.

Việc sử dụng vacxin cũng làm giảm đáng kể căn bệnh ho gà. Trước đây, đa số trẻ em đều mắc căn bệnh này. Ví dụ, ở Mỹ năm 1934 đã có 265.000 người mắc bệnh ho gà và hơn 7.500 người chết, nay chỉ có 6000 trường hợp với khoảng 3/5 số đó bị tử vong mỗi năm. Việc sử dụng vacxin đã có hiệu quả cao, nhưng chính bản thân vacxin cũng làm 5-20 người chết và 50 vụ bị tổn thương não vĩnh viễn ở Mỹ hàng năm. Chỉ riêng năm 1985 đã có 219 vụ kiện các nhà sản xuất vacxin, kết quả là 2/3 các nhà sản xuất vacxin ở Mỹ đã phải dừng sản xuất vì các vụ kiện trên.

Giải pháp tối thích để loại bỏ tính độc của vi khuẩn này là sử dụng hợp chất tinh chế của *B. pertussis* như là một chất miễn dịch. Sản xuất vacxin này là làm giảm độc tố pertusis bằng cách xử lý bởi formalin. Chất gây ngưng kết hồng cầu này cũng được sử dụng nhiều ở Nhật và một số nước châu Âu. Khi nghiên cứu pertusis ở Nhật, đối với 19 trẻ em dưới hai tuổi đã cho thấy không có sự khác nhau về tỷ lệ nhiễm bệnh giữa các trẻ em đã được tiêm vácxin tạo tính miễn dịch và không được tiêm vacxin tạo tính miễn dịch.

Năm 1991, FDA đã cấp giấy phép cho sử dụng vacxin acellular ở Mỹ. Loại này là tổ hợp của 14 loại độc tố pertusis khác nhau, chất gây ngưng kết hồng cầu, pertactin và 2 typ fimbriae. Hiện nay, FDA khuyến cáo rằng nên dùng hoàn toàn vacxin pertusis cho trẻ em 2, 4 và 6 tháng tuổi (cùng độc tố bệnh bạch hầu và uốn ván), còn vacxin pertusis acellular dùng cho trẻ 4-6 và 15 tháng tuổi.

Người ta cũng chú trọng tới việc tạo độc tố bị bất hoạt bằng kỹ thuật di truyền của gen độc tố pertusis. Các chủng *B. pertusis* sản xuất ra các phân tử độc tố nhưng đã được biến đổi và trở thành không độc nên được sử dụng để tạo tính miễn dịch cho cơ thể.

Chú ý: *Vacxin từ pertusis mang tính chất của các tế bào B. pertusis bị chết. Do độc tố của vacxin này nên vacxin acellular của*

pertusis mang tính chất gây ngưng kết huyết. Pertactin và hai typ fimbriae hiện nay rất sẵn có để tăng cường tiêm hỗ trợ. Khi xác định vi khuẩn ho gà cần chú ý phân biệt với B. parapertusis và H. influenzae.

3.4 Bệnh viêm màng não, viêm đường hô hấp do *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae là vi khuẩn Gram âm, gây bệnh viêm màng não ở trẻ em và viêm nhiễm vào nắp thanh quản. Vi khuẩn này là nguyên nhân làm tắc nghẽn đường hô hấp ở trẻ em. Mặc dù vi khuẩn này được xem như là một trực khuẩn nhỏ, nhưng có những nét khác về hình dáng (plemosphism) nên nhiều người thường gọi chúng là trực khuẩn cầu vì chúng có cả dạng trực khuẩn và cầu khuẩn kích thước 0,3-0,5 × 0,15-3μm. Vi khuẩn này thường không chuyển động, kị khí, có vỏ nhầy. Dựa vào sự khác nhau về huyết thanh trong vỏ nhầy mà có thể nhận biết được 6 loại kháng nguyên. Trong số đó chỉ có typ b là thực sự quan trọng trong y học.

Thành phần vỏ nhầy của typ b có một chuỗi ribosephosphat và riboluse-phosphat mà thường được mô tả như PRP.

H. influenzae là tác nhân gây bệnh cúm, loài này có thể lan truyền rộng khắp và là vi khuẩn cơ hội. Chúng cần môi trường máu để phát triển, nhu cầu cần máu dựa vào hai cơ chất cần thiết:

- Nguyên liệu bền nhiệt (khi đun sôi không bị phân hủy) được gọi là nhân tố X.

- Hợp chất gây nhạy cảm nhiệt (bị phá hủy ở nhiệt độ 56°C trong 30 phút) được gọi là nhân tố V.

Người ta biết rằng nhân tố X là hematin ($C_{34}H_{32}N_4O_4Fe$) cần cho sự tổng hợp nhân hem trong sắc tố tế bào và enzim xúc tác của vi khuẩn. Nhân tố V có thể được thay thế bằng coenzim NAD.

Các trường hợp nhiễm *H. influenzae* tập trung phần lớn ở trẻ em từ 6 tháng đến 3 năm tuổi. Vì khi trẻ 6 tháng tuổi thì lượng kháng thể vốn được truyền thụ động từ cơ thể mẹ và từ sữa mẹ không còn nữa, khi đó cơ thể chưa kịp tổng hợp kháng thể để chống vi khuẩn nên dễ bị nhiễm vi khuẩn này.

Chú ý: *Haemophilus influenzae đòi hỏi nhân hem (nhân tố X) và NAD (nhân tố V) cho sinh trưởng. Nó có thể được chia làm 6 typ dựa vào sự khác nhau về kháng nguyên trọng lớp vỏ nhày, nhưng tất cả sự viêm nhiễm vào người đều do typ b của vi khuẩn này gây nên.*

3.4.1 Khả năng gây bệnh

H. influenzae là loài ký sinh bắt buộc ở người và có thể lây lan từ người này sang người khác qua đường hô hấp. Có khoảng 30 - 50% trẻ em có thể mang vi khuẩn nhưng nó không có biểu hiện gây bệnh ở khoang mũi hầu, đó là các chủng vi khuẩn vô hại, không có vỏ nhầy, chỉ có 1 - 2% là thuộc typ b có vỏ nhày.

Viêm màng não là biểu hiện dữ dội nhất khi bị viêm nhiễm bởi nhóm vi khuẩn này. Hàng năm ở Mỹ có từ 1000 - 3000 trường hợp bị chết do bệnh này, chiếm tỷ lệ từ 3 - 7%. Bệnh này thường biểu hiện khi có sự nhiễm vi khuẩn từ khoang mũi hầu vào máu và có cả ở màng não. Đối với trẻ em từ 6 tháng đến 3 năm tuổi rất khó xác định thông qua các biểu hiện như đau cổ, đau đầu hoặc các triệu chứng khác. Việc lấy mẫu ở dịch tủy sống là rất cần thiết để xác định các mức bạch cầu trung tính đa nhân và hàm lượng đường.

Viêm nắp thanh quản mãn tính cũng là một triệu chứng khi bị viêm nhiễm *Haemophilus influenzae* thuộc typ b. Bệnh này làm cho trẻ và thanh niên đang khỏe mạnh tự nhiên bị khó thở và phải đưa ngay vào bệnh viện để thông đường hô hấp. Nắp thanh quản thường bị phồng rộp, nếu không điều trị ngay thì có thể dẫn đến tử vong vì không thở được.

Haemophilus influenzae cũng là nguyên nhân chủ yếu gây bệnh viêm tai giữa gọi là *otitis media with effusion* (OME). Bệnh này thường chiếm tới 60-70% ở trẻ em 3 năm tuổi, ít nhất 40% bị tới hơn 1 lần. Tuy nhiên, chủng gây bệnh OME lại không có vỏ nhầy nên không thuộc týp nào.

Một số chủng *H. influenzae* cũng được xem là nguyên nhân chính gây bệnh đau nhức xương nhiễm khuẩn (nhiễm vào khớp xương) ở trẻ em trước 2 tuổi. Những người hơn 50 tuổi cũng thấy có triệu chứng trên, đặc biệt là ở những người đang nhiễm phải một bệnh khác. Đối

với *H. influenzae*, là loài mà tác nhân gây bệnh là không có đặc điểm rõ ràng, nhưng lại thể hiện rất rõ khả năng kháng lại các đại thực bào.

Lưu ý: *H. influenzae là vi khuẩn gây bệnh viêm não ở trẻ em, gây viêm thanh quản mãn tính và là tác nhân chủ yếu của bệnh viêm nhiễm tai giữa. Nhân tố gây bệnh cơ bản là lớp vỏ nhầy kháng với thực bào.*

3.4.2 Phương pháp điều trị

Khi nghi ngờ nhiễm *H. influenzae* gây viêm não phải được điều trị ngay. Các trường hợp phát hiện muộn hoặc không điều trị thường dẫn đến tử vong cao, hoặc nếu sống sót thì khoảng 30% bị chứng đau thần kinh, chậm phát triển trí óc, mù, bệnh tràn dịch não, và chứng co giật. Khi nhuộm màu với phản ứng đặc trưng cho nhóm vi khuẩn Gram âm thì thấy *H. influenzae* có nhiều dạng nhưng chúng cần được xem thêm khi trộn lẫn với kháng huyết thanh đặc hiệu thuộc typ b và quan sát phản ứng dương tính nổi bật. Các kháng thể có phản ứng phát huỳnh quang cũng có giá trị để xác định *H. influenzae* trong cặn lắng của dịch não tủy.

Dịch não tủy có thể phụ thuộc vào dòng điện tích trái dấu ngược với kháng huyết thanh trên lớp vỏ nhầy *polysaccharid*. Sự hình thành phản ứng kết tủa chứng tỏ sự có mặt của *H. influenzae* là do lớp vỏ nhầy bị lắng cặn. Xét nghiệm ELISA cũng như sự ngưng kết các kháng nguyên bởi các kháng thể đối với lớp vỏ nhầy của typ b là cơ chế xác định nhanh lượng vỏ nhầy hòa tan trong dịch não tủy.

Mẫu máu và dịch tủy sống dùng để xác định sự nhiễm khuẩn được cấy lên môi trường thạch máu màu chocolat và ủ ở 35^0C trong bình có đốt nến hoặc máy ủ có cung cấp CO_2. Các chủng được phân lập có thể cần các nhân tố X và V, cấy khuẩn lạc trên thạch có nhân tố X, V và tổ hợp cả hai loại được đặt lên bề mặt thạch. Do nguy cơ nhiễm *H. influenzae* cao nên đối với trẻ em từ 3-8 tuổi cần dùng các kháng thể để bảo vệ cơ thể. Các loại vacxin thu từ thành phần vỏ nhày tinh chế của typ b cho thấy không có tính độc và có tác dụng kích thích sự hình thành các kháng thể bảo vệ đối với trẻ em, nên đã

làm cho nó có hiệu quả hơn nữa đối với lứa tuổi này. Cơ chế tác dụng của *Polysaccharit* vỏ nhày là dung hợp với các protein lớn làm biến đổi vacxin *Polysaccharit* từ kháng nguyên dạng lympho T (có khả năng chỉ sinh ra IgM) thành kháng nguyên phụ thuộc tế bào dạng lympho T. Có 4 loại vacxin mà mỗi loại có thành phần *Polysaccharit* vỏ nhày liên kết với các protein khác nhau. Các loại vacxin này đã được cấp giấy phép ở Mỹ để sử dụng cho trẻ em 2 tháng tuổi. Trong các thí nghiệm đối chứng, các vacxin giúp bảo vệ tới 93-100 % cơ thể người nhận. Ngoài ra, hỗn hợp vacxin *tetramune* cũng được chấp nhận như các vacxin bạch hầu, uốn ván và bệnh *pertusis* (DTp). Chúng thường được sử dụng kết hợp với vacxin HbOC của *H. influenzae* thuộc typ b (bảng).

Bảng 7. **Các loại vacxin từ *H. influenzae*, thời gian tiêm và khả năng đáp ứng miễn dịch**

Vacxin	*Tính chất*	*Tuổi (Lần đầu tiên tiêm vacxin)*	*Liều thời gian*	*Thời gian dùng (tháng)*
HbOC	Độc tố bệnh bạch hầu gây đột biến CRM_{197}	2 – 6	3 liều (2 tháng một lần)	12-15
RPT - T[a]	Độc tố giảm độc lực gây bệnh uốn ván	2 – 6	3 liều (2 tháng một lần)	12-15
PRP- OMP	*N. meningitidis* protein màng ngoài	2 - 6	2 liều (2 tháng một lần)	12-15
PRP-D	Độc tố giảm độc lực gây bệnh bạch hầu			

Những báo cáo gần đây cho thấy rằng, phụ nữ có khả năng miễn dịch với *Polysaccharid* typ b của *H. influenzae* trong 8 tháng đầu mang thai do trong sữa của họ có hàm lượng kháng thể chống lại *H. influenzae* cao hơn 20 lần so với phụ nữ không mang thai. Hơn nữa, lượng kháng thể trong sữa mẹ cũng vẫn còn cao trong 6 tháng sau, nên giúp cơ thể trẻ sơ sinh chống lại sự viêm nhiễm *H. influenzae*.

Rifamycin là loại thuốc hữu hiệu giúp phòng bệnh cho trẻ. Ampicillin được lựa chọn để điều trị viêm nhiễm *H. influenzae* nhưng cũng làm xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng ampicillin, khi đó làm

mất hiệu quả của ampicillin. Chloramphenicol luôn được dùng có hiệu quả và thường sử dụng khi nghi ngờ có sự kháng ampicillin. Từ các số liệu nghiên cứu gần đây cho thấy chất kháng sinh cephalosporin cũng có thể có hiệu quả như chloramphenicol.

Lưu ý: *Việc chẩn đoán luôn có yêu cầu phải phân lập các chủng vi sinh vật hoặc chứng minh được sự có mặt của các chất thuộc vỏ nhày của chúng. Một loạt các vacxin sẵn có, tất cả đều là do sự dung hợp của thành phần vỏ nhày của typ b với các chất mang protein dạng lớn.*

3.4.3 Mầm bệnh phát sinh

Vi sinh vật có thể được truyền từ người này sang người khác bằng cách tiếp xúc với vật chủ đã bị nhiễm, chẳng hạn như dùng chổi chải mi, tay cầm máy quay video... và từ những ngón tay, từ mắt người này sang mắt người khác v.v. khi bị nhiễm *Haemophilus* thì có thể là nặng hoặc nhẹ.

Triệu chứng đầu tiên của người bệnh khi bị vi khuẩn nhiễm vào máu mới đầu chảy mũi nhẹ hoặc có một kích thích nghiêm trọng của vi khuẩn làm tiết ra nước mắt, các mí mắt bị sưng lên, sợ ánh sáng và tiết ra mủ. Giai đoạn ủ bệnh thường từ 1- 3 ngày. Con ngươi là nơi chứa các vi sinh vật gây bệnh. Quá trình chảy mủ từ chỗ bị nhiễm ra vùng khẩu trang là có chứa nhiều tác nhân gây bệnh, những vi khuẩn này có thể truyền mầm bệnh cho người khác.

3.4.4 Phát hiện và điều trị bệnh viêm não có mủ

Việc kiểm tra vi khuẩn qua việc cấy từ dịch mủ rỉ ra phết trên lam kính làm tiêu bản rồi soi trên kính hiển vi là phương pháp chính để chẩn đoán. Cách phòng ngừa bệnh tốt nhất là giữ các dụng cụ, y cụ sử dụng phải sạch và không bị nhiễm các loại dịch mủ của một người đã bị nhiễm bệnh. Việc dùng thuốc tetracyclin là có hiệu quả điều trị cho quá trình nhiễm bệnh này.

Gần đây ở Brazil thường xảy ra hàng loạt người bị nhiễm bệnh do chủng *H. aegypticus* có thể gây nên chết người nghiêm trọng. Tên gọi bệnh là *sốt xuất huyết Brazil* được đặt tên cho bệnh mới được phát

hiện gần đây. Biểu hiện bệnh ban đầu là chứng viêm kết mạc có mủ, triệu chứng này thường thấy ở một phần nhỏ bệnh nhân, sau đó bệnh tiến triển dẫn đến có rất nhiều mủ ở mắt và các biểu hiện lâm sàng tương tự như bệnh do vi khuẩn viêm màng não gây nên. Vi khuẩn này gây viêm màng não có mủ dẫn người bệnh đến tử vong.

3.5 Bệnh bạch hầu do *Corynebacterium diphtheriae*

Trong khi bệnh bạch hầu đang xảy ra rải rác với một vài trường hợp hoặc bộc phát trong một số vùng nhỏ đã có mặt ở hầu hết các nơi trên thế giới thì riêng ở Mỹ lại không có bệnh này.

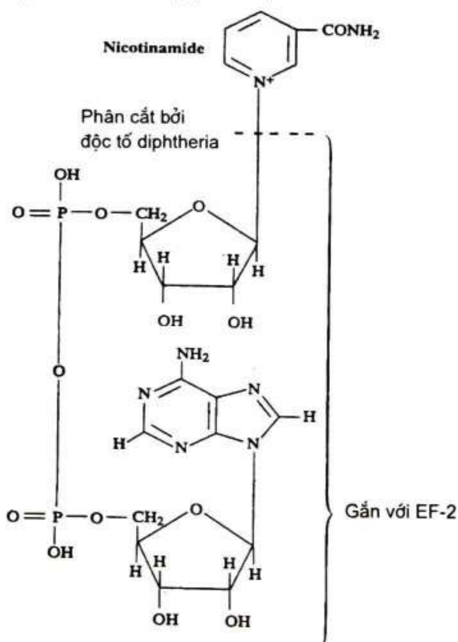
Vi khuẩn gây bệnh đã được Kleps phân lập năm 1883 và Loeffer đã chỉ ra tác nhân gây bệnh của bệnh bạch hầu vào năm 1884. Tên khoa học của vi khuẩn gây bệnh được xác định là *Corynebacterium diphtheriae,* loại vi khuẩn này tập trung thành từng nhóm. Chúng là các vi khuẩn Gram dương, không tạo bào tử, tế bào hình que, một vài tế bào hình thành một số mầu hoặc tạo thành từng đám, sinh sản bằng phương thức tự nhân đôi. Vi khuẩn mới được hình thành có xu hướng bẻ gãy từng phần, kết quả làm mất màu chất liệu. Quét vi khuẩn này lên kính hiển vi xét nghiệm thì dễ dàng quan sát thấy hình thái tế bào. Một đặc điểm quan trọng khác của vi khuẩn bạch hầu là tính chất hạt của nó và khả năng làm mất màu không đều đối với xanh metylen. Vì tính chất hạt người ta đã đặt cho chúng những cái tên khác nhau chẳng hạn như các hạt điểm và hạt *Volutin.* Ngày nay, chúng được biết đến như là những tế bào tạo thành một chuỗi dài từ các polime polyphosphoric. Tính chất hạt này chưa được biết đến trong quá trình phát triển vì nó bắt đầu xuất hiện khi những vi khuẩn này bước vào giai đoạn phát triển tĩnh. Các hạt xuất hiện như là một kho chứa các liên kết photphat cao năng làm chết động vật. Hơn nữa, trên cùng một loại bệnh triệu chứng và các tác nhân gây bệnh này thay đổi khi quá trình nhiễm độc tố thường xảy ra.

3.5.1 Các độc tố

Khả năng tạo độc tố bạch hầu được thực hiện chỉ bởi các vi sinh vật hoặc liên quan mật thiết với nhóm vi khuẩn khác khi chúng bị sinh tan bởi phage. Tất cả các chủng vi khuẩn bạch hầu đều sản sinh

ra độc tố làm phá vỡ tế bào và có những virut nhiễm cùng với vi khuẩn bạch hầu thì có thể làm xuất hiện cả những độc tố của nhóm vi rút đó. Điều này dẫn tới sự thay đổi tính chất của tế bào vi khuẩn. Kết quả là tế bào vi khuẩn trở thành trạng thái sinh tan được gọi là *lysogenic*. Nó xảy ra cùng với sự nhân lên của ADN phage trong tế bào vi khuẩn. Lúc này vi khuẩn mất tính chất của nó và phage được hình thành rồi giải phóng ra khỏi tế bào vi khuẩn khi tế bào vi khuẩn bị vỡ.

Người ta đã từng biết rằng độc tố vi khuẩn cư ngụ trong protein đã được tổng hợp ở tế bào động vật có vú. Người ta đã chỉ ra rằng vị trí cư ngụ độc tố thường thay đổi vị trí, độc tố đó chuyển từ ribosom tới codon kế tiếp trên mARN sau khi liên kết peptid được hình thành. Độc tố của vi khuẩn bạch hầu thực sự hoạt động như một enzim, enzim này xúc tác cho quá trình thủy phân ADN và chuyển ADP-ribosom thành từng phần của ADN tới vị trí chuyển (thậm chí được gọi là sự chuyển amino axit) (hình 3).



Hình 3. **Cấu trúc của NAD đã bị cắt bởi độc tố diphtheria**

Cùng với sự hoạt động của *C. diphtheriae,* độc tố được tiết ra tác động vào tế bào. Bệnh thường gây cho trẻ em vào hai giai đoạn sau khi vi khuẩn được đưa vào một tế bào nhạy cảm trong vật chủ, kết quả mạch peptid được cắt ra gọi là đoạn A và B.

Đoạn A hoạt động cắt ra một nửa nicotinamide từ ADN và xúc tác để chuyển ADP-ribosom từ ADN tới vị trí (EF-2).

Đoạn B không có enzim hoạt động nhưng chúng cần được gắn vào độc tố bệnh bạch hầu tại chỗ nhận đặc biệt. Chúng ta có thể khái quát một chuỗi các quá trình dẫn tới hoạt động của độc tố như sau:

(1) Độc tố sau khi liên kết được chuyển tới chỗ nhận đặc biệt trên các tế bào nhạy cảm.

(2) Độc tố vào tế bào (có lẽ xuyên qua túi thực bào, sau đó túi thực bào đó có thể gắn với một lysosom) và lysosom đã bị thủy phân bởi độc tố ở đoạn A và B.

(3) Làm đứt các cầu nối disulfid của đoạn A từ chỗ đoạn B.

(4) Sau đó đoạn A có thể không hoạt động mà chuyển vị trí.

Chú ý: *Bệnh bạch hầu là kết quả từ sự lây nhiễm của cơ quan hô hấp và sự tiết độc tố, độc tố đó đi vào các tế bào của vật chủ và giết chết tế bào bởi vì nó đã ngăn chặn quá trình tổng hợp protein của tế bào vật chủ.*

3.5.2 Điều trị

Chẩn đoán vi khuẩn phải dựa trên cơ sở phân lập vi sinh vật từ những vùng bị lây nhiễm và tìm ra khả năng điều trị bằng cách trung hòa độc tố của nó. Các tiêu bản (bằng lam kính) được phết trực tiếp bệnh phẩm để soi trên kính hiển vi hoặc sử dụng phương pháp nuôi cấy các mẫu bệnh phẩm. Chúng sẽ thể hiện đặc tính về tính chất không độc hay khả năng sinh ra độc tố. Khả năng gây độc của vi khuẩn bạch hầu thông qua tính chất sinh độc tố được phân biệt với các loại qua đặc tính gây độc khác nhau.

Theo thường lệ để định rõ xem có đặc tính tạo độc tố đặc thù hay không, người ta phải kiểm tra được về vấn đề này. Điều này được nhận biết khi tiêm các vi khuẩn chỉ định vào một số chuột lang. Sau

5 giờ, tiêm dưới màng bụng chuột, thuốc chống độc tố bạch hầu sau 30 phút tiếp theo lại tiêm mũi thứ hai nhằm đình chỉ sự hoạt động của các vi khuẩn. Đặc tính gây độc được biết là nguyên nhân gây ra một vùng hoại tử tại vị trí tiêm thứ nhất và tại vị trí tiêm độc tố trong mũi tiêm thứ hai sẽ mất tác dụng bởi đã có chất chống độc tố. Qua kiểm tra sẽ có so sánh về sự xuất hiện độc tố giữa vi khuẩn chưa biết với chủng vi khuẩn bạch hầu sinh độc tố đã biết. Trong trường hợp này, huyết thanh có lượng kháng thể cao được đặt trên một đầu của giấy lọc, sau đó được để thẳng đứng qua vệt có các vi khuẩn trên hộp petri. Nếu vi khuẩn sinh ra độc tố, chúng sẽ tập trung và tạo thành hình dạng nhất định nên dễ dàng quan sát được.

Trong điều trị bệnh bạch hầu, chất kháng độc tố phải được đưa vào trị kịp thời với mục đích vô hiệu hóa các độc tố đã được sinh ra. Như vậy, việc chẩn đoán lúc đầu là rất quan trọng vì những triệu chứng ban đầu của người bệnh sẽ giúp xác định được vi khuẩn. Phần lớn các thầy thuốc đều muốn an toàn hơn bởi vì đôi khi chẩn đoán lâm sàng sai thì việc tiêu diệt vi sinh vật không có ý nghĩa.

Vi khuẩn này thường rất nhạy cảm với penicillin và các kháng sinh khác, nhưng penicillin kháng sinh không trung hòa được độc tố lưu thông trong tế bào.

Thực tế đã cho thấy rằng có hơn 200.000 trường hợp bị bệnh bạch hầu thì có khoảng 10.000 người chết hàng năm, đặc biệt ở nước Mỹ vào đầu những năm 1993. Điều đó chứng tỏ rằng trên thực tế cần phải tiêm chủng cho nhân dân để kiểm soát được bệnh này tốt hơn. Trẻ em được tiêm một lượng giải độc tố bạch hầu đã được bất hoạt bởi formalin để điều trị. Việc này luôn luôn được chú trọng. Mặt khác kèm theo khi dùng phối hợp với độc tố uốn ván và vacxin (DPT) cho trẻ em từ 2, 4, 6 và 18 tháng tuổi, lần sử dụng vacxin DPT cuối cùng được tiêm ở trẻ em từ 4 - 6 tuổi. Vì thế mọi người thường khuyên rằng mỗi người nên tiêm vacxin chống uốn ván và bạch hầu cứ 10 năm tiêm một lần. Đặc biệt nên tiêm vacxin nếu đi du lịch cá nhân tới châu Á, châu Phi hoặc Nam Mỹ, vì ở đây thường có những vụ bệnh bạch hầu xảy ra cao hơn so với ở nước khác. Bệnh bạch hầu không phổ biến ở Nga, chỉ có khoảng 4000 người bị bệnh với 106 người đã chết, theo thông báo vào năm 1993.

Để kiểm tra một cá nhân nào đó có mắc bệnh bạch hầu hay không? Người ta lấy một lượng nhỏ độc tố bạch hầu tiêm dưới da. Nếu một người không có kháng thể kháng độc tố (thì dễ mắc bạch hầu) độc tố sẽ tác động vào tế bào làm tấy đỏ một vùng tại vị trí của mũi tiêm và đặc biệt sẽ phản ứng với một mức độ mạnh nhất trong vòng 48 giờ. Ngược lại, người có kháng thể sẽ trung hòa được độc tố và vì thế tại vùng tiêm không tấy đỏ.

Để kiểm tra xem độc tố có hoạt động hay không, người ta tiêm độc tố đó vào dưới da của tay kia theo quy định để thấy chắc chắn rằng sự tấy đỏ là do độc tố chứ không phải của phản ứng nhạy cảm với thành phần của độc tố.

Chú ý: *Độc tố sinh ra có thể được kiểm tra bằng cách tiêm chất này trên động vật thí nghiệm. Các chất này đã được chống độc để có thể sử dụng cho điều trị. Vacxin là loại độc tố đã bất hoạt được dùng để ngăn chặn bệnh bạch hầu.*

3.6. Bệnh lao (Tuberculosis)

3.6.1 Bệnh lao do *Mycobacterium tuberculosis*

3.6.1.1 Đặc điểm của vi khuẩn lao (M. tuberculosis)

Trực khuẩn lao *M. tuberculosis* đã được Robert Kock tìm ra năm 1884, là nguyên nhân gây bệnh lao. Đây là bệnh của những người mà có thể coi là một bản án. Bệnh xảy ra không rõ ràng trong cuộc sống của một cá nhân. Trong nhiều trường hợp có thể dẫn tới bệnh mãn tính về phổi và kết quả là người bệnh mất phần lớn các tế bào phổi.

Vi khuẩn lao có dạng hình que mỏng, thường thẳng nhưng thỉnh thoảng có hình gậy hoặc cong hay phân nhánh như cành cây. Chúng không chuyển động và không có bào tử, không tạo vỏ nhày và đôi khi xuất hiện dạng hạt khi nhuộm màu. Một chú ý đặc biệt của vi khuẩn lao là sự xuất hiện sáp. Điều này làm chúng khó nhuộm màu, tuy nhiên chúng chịu đựng tốt đối với những chất khử màu. Chỉ một cách có thể thực sự rửa được tế bào là dùng cồn 95% có chứa 3% axit HCl để rửa sạch màu phần ngoài. Cơ thể vi khuẩn có khả năng giữ lại

màu nguyên bản thậm chí cả sau khi làm xét nghiệm chẩn đoán với axit béo. Nhờ một số đặc tính riêng biệt của vi khuẩn lao *tuberculosis* và một số loài thuộc giống *Nocardia* mà ta có thể xác định được sự có mặt của chúng trong nước dãi, đờm hoặc dịch dạ dày.

Thông thường vi khuẩn lao được nhuộm mầu bằng kỹ thuật Zichl-Neelsen. Với kỹ thuật này, lam kính được nhuộm bằng cacbon-fuchsin đỏ, sau đó được hơ nóng để bốc hơi trong vài phút cho thuốc nhuộm ngấm vào vi khuẩn. Nhuộm lạnh cũng theo phương pháp này, ở đây cacbon-fuchsin được hòa tan ra trong điều kiện lạnh. Cuối cùng, lam kính được rửa bằng axit, rượu và sau đó được nhuộm lại bằng xanh metylen.

Thậm chí có thể nhuộm *M. tuberculosis* với hỗn hợp thuốc nhuộm huỳnh quang có tên là Auranin CrF_3, chất gây cản trở axit mycolic và đây là phản ứng đặc hiệu đối với *tuberculosis*. Khi quan sát vi khuẩn lao dưới kính hiển vi thấy xuất hiện những que sáng đó chính là do sự bắt màu của vi khuẩn lao. Đặc tính của axit béo là liên kết với chất béo có nguyên tử lượng cao và sáp chứa trong vi khuẩn lao. Một lượng lớn axit béo tìm thấy trong *M. tuberculosis* là axit mycolic. Những chất này tạo nên loại β- hydroxylat có tính chất axit béo. Chất này kết hợp với cả hai loại sáp và glycolipit.

Tác nhân không gây bệnh *tuberculosis* thường không bắt màu với axit mạnh.

Gần đây đã tìm thấy một nhân tố trong độc tố *tuberculosis*. Chất này được gọi là "dây nhung" (cord-facto), nó kết hợp ngay axit béo với thành phần carbonhydrat. Điều quan trọng về nhân tố này là nó chỉ tìm thấy trong độc tố *tuberculosis,* phát triển trong những dây uốn khúc vòng. Như vậy, một lần nhuộm màu axit đối với vi khuẩn lao có thể thấy hàng triệu cá thể vi khuẩn, tất cả được xếp song song với nhau theo một cấu trúc dạng dầy. Mặc dù những dạng này chưa được biết rõ ràng, nhưng theo một thông báo mới đã chỉ ra rằng vi khuẩn lao đã tổng hợp được *Cachectin* (còn gọi là nhân tố hoại tử bướu α) trên chuột thí nghiệm. Khi những nhân tố này được tiêm vào chuột, chúng trở nên tàn phá nghiêm trọng (gây suy dinh dưỡng), làm giảm từ 25% trọng lượng của chúng trong vòng 48 giờ. Qua theo dõi cho

thấy rằng kháng thể *Cachectin* gây nên sự phá hủy này. Tuy nhiên cần phải theo dõi *cachetin* đối với người bị bệnh lao. Nhiều vi khuẩn lao khác có sự khác nhau đặc biệt giữa chúng. Sự phát triển của vi khuẩn lao chậm hơn đáng kể so với phần lớn các vi khuẩn khác, khoảng gần 20 giờ mới xuất hiện một thế hệ mới. Do đó để nuôi cấy vi khuẩn lao cần mất gần 6 tuần mới thấy được sự phát triển của nó trong môi trường. Các vi khuẩn này là hiếu khí bắt buộc và có khả năng phát triển trong môi trường tương đối đơn giản. Ví dụ, chúng phát triển tốt trong môi trường chỉ gồm các muối vô cơ, asparagin và glucoza. Các vi khuẩn sẽ bị giết chết bởi nhiệt độ và các điều kiện thanh trùng. Trong thực tế, khi thanh trùng sữa đã giết chết tất cả vi khuẩn lao mà chúng có trong sữa. Nhưng mặt khác, chúng lại hoàn toàn chịu được các tác nhân hóa học và đặc biệt chống lại sự mất nước, điều này làm cho chúng có thể sống với thời gian dài hơn trong phân, địa tầng, đờm và các điều kiện tương tự.

3.6.1.2 Các tác nhân gây bệnh

Con người bị nhiễm bệnh lao phần lớn xảy ra do đã hít vào cơ thể một lượng lớn các giọt nhỏ sót còn lại bay lơ lửng trong không khí có chứa vi khuẩn lao. Những vi khuẩn lao được bắn ra không khí bởi các cá thể bị bệnh lao. Vì kích thước của vi khuẩn lao thường nhỏ (đường kính từ 1-10 μm) nên chúng được lưu lại một thời gian dài trong không khí.

Từ lâu bệnh lao đã trở thành một bệnh lây nhiễm cao. Dấu hiệu ban đầu của dịch bệnh là thường không được chú ý ngay từ đầu. Chúng thường bắt đầu từ những giáo viên, sinh viên, lái xe hoặc những người mà họ tiếp xúc với một số lượng người đông trong không gian chật hẹp. Khi bị nhiễm ho, cơ thể người có những phản ứng chống lại, nhưng ở nhiều người không hề biết về sự phản ứng này. Bệnh lao hoạt động chủ yếu là do quá trình nhiễm một cách thầm lặng qua con đường lây lan mà người bệnh không biết. Sự lây nhiễm chủ yếu theo con đường hô hấp, khi hít phải các vi khuẩn lao trong không khí. Vi khuẩn lao lúc đầu gây nên những rối loạn nhỏ trong việc hạ thấp vùng thở và làm tháo nước từ vùng này tới các vùng

khác mà chúng ta không phát hiện được bằng tia X quang vì vi khuẩn lao quá nhỏ. Những sự tổn thương này sau đó lành lại nhưng chúng có thể tiếp tục được nuôi dưỡng và tồn tại vô thời hạn trong cơ thể.

Trong các trường hợp khác, sự nhân lên của vi khuẩn vẫn tiếp tục phát triển và mở rộng thương tổn, bỏ lại các tế bào chết hoặc trong những thể bán rắn, cuối cùng những thương tổn sẽ lành lại với các tế bào dạng vôi hóa. Những thương tổn này có thể tiếp tục mở rộng để lại trong phổi nhiều tế bào chết. Tổn thương này có thể xâm nhập vào những mạch máu phổi, cho phép vi khuẩn lan truyền theo đường mạch máu tới các cơ quan khác. Sự phát triển như vậy của vi khuẩn lao là nguyên nhân gây nên bệnh lao màng não, lao xương, lao hạch, lao đường sinh dục. Sự lây nhiễm vi khuẩn lao thường gặp rất tình cờ, bất kỳ một vật chủ nào chống lại sự tổn thương đều cần tới sự có mặt của mạch huyết cầu dịch lỏng và làm nóng lên chỗ thương tổn. Thời kỳ này, phần lớn vi khuẩn lao được tìm thấy chúng phát triển bên trong tế bào bạch cầu đơn nhân lớn cùng với các tế bào. Khả năng miễn dịch đối với vi khuẩn lao sẽ được xuất hiện khi cơ thể có các vi khuẩn lao.

Phần ngoài tế bào được bao bọc bởi những tế bào chết hoặc tế bào đơn nhân tâm lớn như các tế bào mô. Có nghĩa là các tế bào chết, tế bào dạng biểu mô nối tiếp nhau bao quanh các tế bào bình thường của phổi.

3.6.1.3 Sự lây nhiễm phục hồi

Sau quá trình lây nhiễm dù khỏi sớm hay muộn thì bao quanh cơ thể người bị bệnh lao vẫn tồn tại vi khuẩn lao, trong trường hợp này có thể vi khuẩn lao vẫn còn lại trong vật chủ. Theo ước tính có khoảng 2/3 số trường hợp nhiễm lao mới và bệnh lao có biểu hiện được phục hồi sau khi tổn thương do chỗ nhiễm đã được lành lại. Điều này được thừa nhận là rất khó phát hiện nhưng đã chứng minh được khi theo dõi hơn 80% trường hợp xảy ra ở những người thuộc lứa tuổi 25. Thậm chí trong thực tế còn thấy đa số các trường hợp mới bị bệnh lao ngay cả ở các tân binh hải quân - những người có dấu hiệu của

phản ứng của da với vi khuẩn lao tại thời điểm họ nhập ngũ. Một điều thú vị khi người ta nghiên cứu về khả năng phục hồi sự nhiễm bệnh lao trên 223 y tá thuộc bang Arkansas, các số liệu đã chỉ ra rằng vi khuẩn lao chiếm ưu thế xuất hiện ở tất cả các lứa tuổi với tỷ lệ nhiễm cao vi khuẩn lao. Cuối cùng, báo cáo kết luận rằng những người này vẫn sống được kể cả khi họ đã bị lây nhiễm vi khuẩn lao.

Chú ý: *Sự hoạt động của vi khuẩn lao có thể là do sự lây nhiễm (sự có mặt của vi khuẩn lao) hoặc quá trình nhiễm vi khuẩn lao ở dạng tiềm ẩn. Khi có điều kiện chúng vẫn có thể gây bệnh.*

3.6.1.4 Miễn dịch đối với vi khuẩn lao

Sau khi khỏi bệnh lao, người bệnh có cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Vi khuẩn lao sau khi kết hợp với kháng thể và bị thực bào bắt giữ, nhưng không bị tiêu hóa. Chúng bị tiêu hóa chỉ khi nào đại thực bào đã được hoạt hóa bởi các lymphokin.

Vì vậy trong bệnh lao, miễn dịch tế bào ở đây đóng vai trò bảo vệ. Tuy bệnh lao đã được phát hiện sớm từ 1884 nhưng thời kỳ này người ta cũng chưa chứng minh được miễn dịch tế bào. Mãi đến năm 1942 Lansteiner và cộng sự mới chứng minh được miễn dịch bảo vệ của bệnh lao là các tế bào bạch cầu đơn nhân, chủ yếu do tế bào lympho chứ không phải là kháng thể.

Nghiên cứu xác định quá trình miễn dịch đối với vi khuẩn lao là một phạm trù khó bởi vì không có cách nào định tính được vi khuẩn lao một cách dễ dàng, mặc dù luôn có nghi ngờ về sự tồn tại của nó. Lúc đầu để thử khả năng miễn dịch xảy ra, Robert Koch đã tiêm mũi vi khuẩn lao lần thứ 2 vào cơ thể chuột lang. Vật chủ đã sinh ra phản ứng khác với mũi tiêm đầu tiên khi ông thấy nốt đỏ ở vùng tiêm. Vi khuẩn đã lan truyền tới các vùng nội bạch huyết. Mũi tiêm kế tiếp sau đó một vài tuần đã cho kết quả chỗ tiêm này được lành lại. Như vậy có nghĩa là chuột có khả năng giết chết vi khuẩn lao trước khi chúng có thể lan sang được nốt bạch huyết khác. Hiện tượng này gọi là hiện tượng Koch. Khả năng miễn dịch của cơ thể thể hiện sự không lây nhiễm tại chỗ tiêm lần thứ hai là không có các nốt bạch huyết.

Tiếp đó, Koch thực hiện thí nghiệm khác, tiêm dịch nuôi cấy *M. tuberculosis* vào động vật thí nghiệm, khi vi khuẩn lao lây nhiễm vào động vật gây nên phản ứng dị ứng như đã được miêu tả ở trên. Ở vị trí tiêm đã tạo ra một vùng cứng lớn trong vòng 48 giờ thấy vết ban đỏ (vết đỏ của da) hoặc những phản ứng mạnh mẽ hơn như loét hoại tử da. Koch đã đặt tên cho vacxin chống lao này, bởi vì da phản ứng chậm hơn so với kháng thể trung hòa trong phản ứng Arthus. Tương tự như phản ứng đã được đưa ra, nó làm chậm lại sự quá nhạy cảm của vi khuẩn hoặc loại vacxin chống lao quá nhạy cảm. Những protein trong khi cấy mà gây nên phản ứng dị ứng được tinh chế từng phần và là sản phẩm thương mại như dẫn xuất protein đã tinh chế ký hiệu là (PPD). Đây là một loại protein nguyên bản của Koch và được coi là vacxin phòng chống lao. Ở nước ta cũng như một số nước trên thế giới dùng phản ứng Mantoux để đánh giá miễn dịch lao.

Trong phản ứng này kháng nguyên là tuberculin đã được tinh chế. Tuberculin là một sản phẩm chuyển hóa của vi khuẩn lao. Trong thử nghiệm nếu Mantoux dương tính có nghĩa là có thể có miễn dịch đối với lao, nếu âm tính thì ngược lại. Người ta tiêm 5 đơn vị tuberulin tinh chế (5 IUPPD/0,1 ml tuberculin) 0,1 ml tuberculin vào trong da mặt của cẳng tay, sau khi tiêm 3 ngày, xem kết quả. Nếu tại điểm tiêm xuất hiện một cục đỏ đường kính từ 1cm trở lên thì phản ứng được coi là dương tính, nghĩa là có thể đã có miễn dịch đối với vi khuẩn lao, còn đường kính nốt đỏ nếu nhỏ hơn 1cm được coi là phản ứng âm tính. Song ở đây cũng cần phải hiểu thêm rằng: có thể cơ thể chưa có hoặc chưa miễn dịch với vi khuẩn lao. Hơn nữa có những người bị bệnh lao nhưng có thể suy giảm miễn dịch thì phản ứng này cũng âm tính, cũng có khi người đó đang bị bệnh lao nặng hoặc cơ thể quá yếu cũng có phản ứng âm tính.

Từ kết quả của những kinh nghiệm thực tế chúng ta biết rằng việc chống vi khuẩn lao phụ thuộc vào tế bào thụ cảm CD^{+}_{4} (trợ giúp các tế bào TH_1) chống lại một cách thầm lặng và tăng cường khả năng kháng khuẩn, trong trường hợp này *M. tuberculosis* vẫn đang phát triển. Vấn đề này có thể giải thích tại sao người bị bệnh AIDS thì dễ mắc bệnh lao do khi bị nhiễm bởi *M. tuberculosis* vì HIV đã phá hủy CD_4^+ mà CD_4^+ là tế bào trợ giúp cho các tế bào lympho T.

Chú ý: *Đối với ai đã một lần bị nhiễm vi khuẩn lao thì sẽ khó lý giải về một phản ứng quá nhạy cảm dạng chậm khi tiêm PPD.*

3.6.1.5 Điều trị khi nhiễm vi khuẩn lao (M. tuberculosis)

Trước kỷ nguyên của kháng sinh, người bị bệnh chỉ có cách nằm nghỉ trên giường, là cách điều trị chủ yếu ở thời kỳ này và mỗi giai đoạn tiếp theo lại có một số nhà an dưỡng dành riêng cho những người bị bệnh. Việc khám phá ra streptomycin vào giữa những năm 1940 đã mở đầu cho việc điều trị bằng hóa trị liệu đối với bệnh lao. Phương pháp chữa trị bệnh này không nhanh và không dễ dàng nhưng các nhà khoa học cũng đã sớm tìm ra cách chữa trị trong thời gian dài với streptomycin. Tuy nhiên lại có phản ứng phụ là dẫn tới sự hư hại dây thần kinh số 8 (liên quan tới thính giác) điều này cho thấy nên hạn chế việc sử dụng streptomycin. Các nghiên cứu di truyền cho thấy cứ 10^8 đến 10^9 tế bào thì lại có một vi khuẩn lao bị đột biến nhiễm sắc thể. Trường hợp này cho thấy để chống lại bệnh lao cần có ít nhất là hai loại thuốc được sử dụng đồng thời để điều trị bệnh. Những người được điều trị hai loại thuốc thì thấy khả năng giảm bệnh rõ rệt và hiệu ứng chống vi khuẩn của thuốc cũng tăng lên. Từ năm 1986 Mỹ và CDC khuyên rằng những người bị bệnh lao cần được điều trị theo chu kỳ với 3 loại thuốc: isoniazid, rifamycin và pyrazinamid.

Hiện tại ở Mỹ đã có sẵn một số loại thuốc. Đây là những loại này đã từng được phê duyệt cho điều trị bệnh lao. Những loại thuốc chủ yếu như isoniazid, rifamycin là có hiệu quả lớn nhất và ít độc nhất. Kết quả là các loại thuốc trên phần lớn được sử dụng có hiệu quả đối với điều trị bệnh lao. Loại thuốc thứ hai gồm ethanbutol paraaminosalicylic axit, pyrazinamide và streptomycin. Hiện tại, việc điều trị phổ biến nhất đối với bệnh lao là sử dụng cả INH và rifamycin trong vòng ít nhất là 9 tháng. Trường hợp này có thể bổ sung thêm streptomycin. Để việc điều trị dễ dàng và có hiệu quả hơn, vào năm 1994, FDA đã phê chuẩn một loại thuốc duy nhất một viên có chứa cả rifamycin, INH và pyrazinamid. Quá trình điều trị bệnh lao lâu vì tỷ lệ trao đổi chất của vi khuẩn lao là rất chậm và loại

thuốc hóa trị liệu này không dễ dàng xâm nhập vào các tổ chức tế bào dạng sợi hoặc dạng sáp của vi khuẩn.

Nhiều loại thuốc chống lại *M. tuberculosis* (MDR-TB) trong suốt thập niên trước đã có kết quả đối với việc điều trị bệnh lao. Hiện tại có tới 33% số người được cách ly với các thành phố lớn ở Mỹ đã dùng thuốc có khả năng chống vi khuẩn lao và khoảng 20% trong số đó đã bị vi khuẩn kháng lại cả INH và rifamycin. Các chủng vi khuẩn lao có tỷ lệ gây chết người rất cao, chúng có thể đạt tới 90% trong số những người đã bị bệnh AIDS. Những người bị bệnh đã được khuyên rằng nên dùng liệu pháp kết hợp với một loại thuốc khác (như INH, rifamycin hoặc pyrazinamide và ethanbutol) để điều trị, nhưng trong thực tế cuộc sống cộng đồng chỉ có 2% dân cư làm như vậy. Những vùng như ở nam New York cũng đã cho thấy vi khuẩn lao có sự kháng lại những loại thuốc đã đưa ra sử dụng. Người ta nghĩ rằng những cơ thể vi khuẩn phát sinh mới này là do con người sử dụng thuốc để điều trị chỉ trong một vài tuần, thì sự đột biến của vi khuẩn với khả năng kháng thuốc sẽ tăng lên. Một khảo sát nữa với những người vô gia cư ở Washington đã chỉ ra rằng 50% trong số họ đã có vi khuẩn lao, việc xác định này dựa trên phản ứng da của họ với PPD. Tuy nhiên để hoàn thành việc điều trị cho các cá nhân là cực kỳ khó bởi vì việc điều trị bệnh lao phải được tiếp tục khoảng 9 - 12 tháng và người bệnh phải có sự tuân thủ cao. Một số thành phố của Mỹ đã khởi đầu một chương trình "điều trị tức thời" và họ cần thiết phải đưa cho người bệnh những viên thuốc chống lao kịp thời để ngăn chặn bệnh lao cho họ. Cũng có những bệnh nhân khi sử dụng thuốc chống lao cũng có thể bị bệnh đường ruột do rối loạn sự hoạt động bình thường của các vi sinh vật ở trong khu hệ vi sinh vật ở đường ruột gây nên.

Chú ý: *Ngoài vi khuẩn lao gây bệnh cho người nêu trên còn có vi khuẩn M. bovis là tác nhân gây bệnh lao ở trâu bò, người ta thường phân lập được những vi khuẩn này trong nước uống đã bị nhiễm vi khuẩn. Một số lớn các vi khuẩn khác màu sắc khuẩn lạc của các loài vi khuẩn lao thường khác nhau được đặt tên là các vi khuẩn đặc biệt có thể gây bệnh lao cho chim như M. avium. Những vi khuẩn này có tính độc thấp, chúng thường có mặt trong chất bẩn và nước bẩn.*

3.6.2 Bệnh hủi (bệnh Hansen), bệnh phong do vi khuẩn *M. leprae*

3.6.2.1 Đặc điểm chung của vi khuẩn M. leprae

Bệnh Hansen do Hansen phát hiện năm 1874 - tên sử dụng chung cho cả bệnh lao lúc đó. Bệnh này là một trong những bệnh nguy hại nhất của các bệnh lây nhiễm mãn tính được biết đến trong thời kỳ đó. Khoảng 13 triệu người trên thế giới đã nhiễm bệnh này (riêng ở Ấn Độ có 3 triệu người bị nhiễm bệnh) và ở Mỹ hàng năm có thêm khoảng 200 người được chẩn đoán mới. Thậm chí người ta còn nghĩ nó là một căn bệnh thế kỷ của loài người. Các tác giả nghiên cứu về tác nhân gây bệnh đã phát hiện được khi nuôi cấy chúng trong môi trường nhân tạo.

Tác nhân gây nên bệnh Hansen có hình thái học tương tự như vi khuẩn lao. Những vi khuẩn xuất hiện và gây ra sự rối loạn sắc tố trên da. Vi khuẩn này hình que có độ dài từ 3-5 μm và đường kính là 0,2-0,4 μm. Vi khuẩn hủi thường xếp thành từng đám như bó củi, kích thước lớn hơn vi khuẩn lao.

3.6.2.2 Tác nhân gây bệnh

Rất ít thông báo biết rõ về sự liên quan đến dịch tễ học đối với bệnh Hansen nhưng nó là một bệnh truyền nhiễm làm thay đổi bề ngoài da của một ai đó. Nó có thể phụ thuộc phần lớn vào sự nhạy cảm đặc biệt của bệnh nhân. Người ta cho rằng bệnh thường lây truyền qua đường hô hấp. Mặc dù đã từng có khuyến cáo rằng các vi khuẩn có thể đã xuyên qua da của một vật chủ. Trẻ em thường nhạy cảm hơn người lớn và trên cơ sở đó bệnh Hansen có thể phát sinh ở nam, nữ là như nhau. Thời gian ủ bệnh dài vài ba năm và có khi tới 30 – 40 năm. Bệnh Hansen có ba thể lâm sàng hủi củ (nhẹ nhất), hủi ác tính (bệnh nặng) và hủi bất định thể trung gian).

Người ta cho rằng, những người bị bệnh hủi chung quy là do nguồn lây bởi *M. leprae* và người mắc bệnh là do đã tiếp xúc trực tiếp với người bệnh. Những bằng chứng mới đây cho thấy ở những vùng

khô cần có con Tatu bị nhiễm bệnh thì có thể là nguồn lây nhiễm cho các bệnh nhân ở Mexico. Triệu chứng chủ yếu là sự xuất hiện những rối loạn ở da và mất cảm giác. Đặc điểm lâm sàng của bệnh này có thể là *lepromatous* hoặc là *tuberculoid*. Những thông tin gần đây cho biết các gen thích hợp đã được định rõ trong bệnh Hansen. Những gen đó vẫn phát triển khi được kiểm soát những phản ứng miễn dịch đặc trưng.

3.6.2.3 Bệnh Lepromatous

Lepromatous là một dạng của bệnh Hansen đang tiến tới giai đoạn ác tính. Bệnh này nếu không điều trị kịp thời sẽ dẫn đến tử vong. Các vi sinh vật đều được tìm thấy ở mỗi bộ phận của cơ thể. Mặc dù tác nhân gây bệnh chủ yếu xảy ra ở da và dây thần kinh nhưng trong quá trình tiến triển mắt có thể bị nhiễm và dẫn đến là mắt bị mù.

Số liệu gần đây cho thấy mỗi cá nhân bị bệnh *Lepromatous* đều có tế bào T, nó không thể phản ứng với bất cứ kháng nguyên đặc trưng nào từ *M. leprae*. Điều này đã được công nhận là khi quan sát người ta thấy rằng Y-IFN hoặc IL-2 tràn vào cùng với các rối loạn da *Lepromatous* - một phản ứng từ tính đã xảy ra. Điều này nói lên sự sắp xếp phản ứng tế bào từ tính không hoàn toàn bởi các bệnh nhân *Lepromatous* với sự thiếu khả năng của tế bào TH1 đặc trưng, mà xảy ra thầm lặng với IL-2 hoặc Y-IFN trong phản ứng với các kháng nguyên của *M. leprae*. Sự khác nhau về các đặc điểm lâm sàng của hai dạng này được chỉ ra ở bảng 8.

Bệnh hủi do *M. leprae* (nhẹ hơn lao do *M. tuberculosis*)

Bệnh hủi là dạng của một bệnh thông thường, là một bệnh có giới hạn, thậm chí có thể tự khỏi. Những rối loạn ở da không gây tổn thương, thường là gây mất cảm giác xuất hiện từ những chỗ bị viêm tấy và xảy ra trong suốt quá trình phản ứng miễn dịch của tế bào đối với các vi khuẩn trong các dây thần kinh. Những đặc thù chính của bệnh phong là phản ứng miễn dịch tế bào chống các *M. leprae*.

Bảng 8. Tóm tắt những điểm đặc trưng của hai loại bệnh Hansen

Các đặc điểm đặc trưng *Đặc điểm lâm sàng*	*Lepromatous* *Dạng phong*	*Tuberculoid* *Dạng lao*
- Vị trí viêm nhiễm		
Thương tổn nội tạng	Da (các dây thần kinh)	Dây thần kinh và da
Thương tổn màng nhầy	Nhiều triệu chứng nhỏ	Hạch bạch huyết
Thương tổn mắt	Thông thường và sớm	Chỉ thấy ở mũi
Xuất hiện các nốt xám	Thông thường và muộn	Thường thường
Lông mày nhạt	Thỉnh thoảng	Không gặp
Gây hại thần kinh	Thường thấy	Hiếm
- Đặc điểm vi khuẩn		
Vi khuẩn hình que sinh axit mạnh	Chậm	Nhanh
- Miễn dịch học		
Miễn dịch tế bào	Cao	Thấp
Miễn dịch dịch thể	Âm tính	Dương tính
- Quá trình diễn biến		
Không điều trị	Có tiến triển	Thường tự khôi phục

3.6.2.4 Điều trị

Bệnh nhân mắc bệnh Hansen có thể được điều trị bằng tác nhân hóa trị liệu. Loại thuốc duy nhất được biết là Dapsome và sử dụng cho những người bị nhiễm bệnh. Loại thuốc này hoạt động tương tự như các loại thuốc sulfamid với sự trao đổi chất của axit Paraaminobenzoic. Ở Ấn Độ sử dụng khoảng 50 tấn Dapsome mỗi năm. Bệnh nhân bị phong phải tiếp tục dùng thuốc đến cuối đời của họ, nhưng điều này cho phép họ sống ở nhà hơn là sống ở những khu dành riêng cho bệnh nhân phong. Thật không may vì những vi khuẩn chịu được Dapsome đang tăng lên rất nhanh và người ta có thể thấy rằng nó sẽ nhờn và quen thuốc nên được dự báo sẽ không có kết quả điều trị trong tương lai. Như vậy, cần tìm loại thuốc mới để điều trị bệnh Hansen và Rifamicin đã cho thấy sự hứa hẹn lớn nhất. Nhưng nó cần phải được quản lý tốt hơn trong vài năm vì giá của nó đắt gấp

vài trăm lần so với Dapsome. Với sự hiểu biết đó, nhưng bây giờ mới chỉ có 25% bệnh nhân chấp nhận được điều trị bằng thuốc này bởi vì giá cả cao. Vì vậy, việc sử dụng phổ biến Rifamycin được xem như chưa có nhiều triển vọng.

Một phương thức mới hơn cho viêc kiểm soát bệnh Hansen là cần thiết phải sử dụng vacxin ở những vùng có bệnh đặc thù. Vacxin dùng để tiêu diệt các vi sinh vật này được tách ra từ lá lách của con Tatu. Điều thứ hai có nhiều hứa hẹn là kết hợp vacxin tiêu diệt *M. leprae* với BCG có thể tăng lên, điều này đem lại khả năng miễn dịch đặc biệt đối với *M. leprae* và cũng hiệu quả như sự miễn dịch thích ứng tới BCG.

Người ta thấy rằng, các gen của *M. leprae* có thể được nhân lên trong cơ thể *E. coli,* đồng thời cho phép sản xuất các protein của vi khuẩn này. Vì vậy, có thể ứng dụng để phân tích và kiểm tra chẩn đoán nhanh các biểu hiện của bệnh.

Bệnh này cũng đã lan truyền tới Mangabey, khỉ Rhesus và những con khỉ xanh châu Phi.

Lưu ý: *Bệnh Hansen có nguyên nhân là do vi khuẩn M. leprae. Bệnh tự nó biểu lộ ở hai dạng: Dạng bệnh tăng lepromatou và dạng tuberculoid tự giới hạn.*

- Xét nghiệm chẩn đoán bệnh Hansen:

Do khả năng gây bệnh của vi khuẩn giống như các bệnh khác vì thế việc chẩn đoán bệnh Hansen là rất khó, thường chủ yếu dựa vào những vùng mất cảm giác và với sự có mặt của các vi khuẩn hình que. Những vi khuẩn này không thể nuôi cấy nhân tạo và đó cũng chính là tiêu chuẩn chính cho việc chẩn đoán bệnh. Lepromin được chiết từ tế bào của con Tatu bị bệnh, bởi vì bệnh nhân nhiễm *Lepromatous* sẽ luôn luôn không có phản ứng rõ ràng với lepromin.

3.7 Bệnh viêm phổi do *Mycoplasma*

3.7.1 Đặc tính chung

Suốt Chiến tranh Thế giới lần thứ 2, bệnh viêm phổi được mô tả rằng bệnh điều trị không hiệu quả nếu sử dụng sulfamid hoặc

penicillin. Chúng có thể gây suy nhược nặng cho bệnh nhân nhưng gây ra tử vong lại rất hiếm hoi. Các nghiên cứu đã không thể nuôi cấy các tác nhân này trên môi trường nhân tạo. Khi Eaton và cộng sự làm lan truyền bệnh này lây nhiễm sang chuột túi và phôi gà con trên màng cuống phổi thì phát hiện thấy chủ yếu là virut. Quan điểm này chiếm ưu thế cho đến năm 1962, khi tác nhân này được nuôi cấy và phát triển trên môi trường nhân tạo. Những vi khuẩn này hoàn toàn không có thành tế bào peptidoglycan do đó nó không nhạy cảm với penicillin. Tác nhân gây bệnh chủ yếu này được gọi là *Mycoplasma pneumoniae*.

3.7.2 Tác nhân gây bệnh

Đa số tác nhân gây bệnh viêm phổi không điển hình, chỉ có một đặc tính là gây nhiễm trùng đường hô hấp nghiêm trọng với những triệu chứng như cảm lạnh, sốt, mệt mỏi, đau đầu, ho và có thể thấy được các vùng bị tổn thương qua quan sát bằng chiếu tia bức xạ *rơn ghen*. Trong một nghiên cứu về các tân binh trong thời gian huấn luyện 3 tháng, ở Mỹ cho thấy 44% có biểu hiện bệnh, nhưng có 3% được chẩn đoán trên lâm sàng là bệnh phổi. Nhiều người có bệnh đã xuất hiện hoặc nhiều trường hợp có thể không xuất hiện triệu chứng nhưng ở giai đoạn cuối mới chẩn đoán được nhiễm *M. pneumoniae*. Có lẽ còn nhiều bàn cãi xung quanh "viêm phổi di truyền" đối với bệnh này. Giai đoạn ủ bệnh có thể thay đổi rất nhanh thường thì nó thay đổi từ 14 -21 ngày.

Điều may mắn là bệnh không viêm nhiễm nghiêm trọng, thường thấy ở những người hơn 20 tuổi. Các nhà nghiên cứu chưa đưa ra được các kết quả của một chất có khả năng chống nhiễm ở một cơ quan nào đó trong cơ thể như các kháng thể và bạch hầu. Biểu hiện tiêu biểu của bệnh này là kết quả của phản ứng tự miễn dịch xảy ra trong lần viêm nhiễm thứ hai do *M. pneumoniae*. Những kiến nghị mới đây đưa ra là sau khi dính các thể *Mycoplasma* lên tế bào vật chủ, màng của chúng chảy ra và các protein màng của vi khuẩn đã được hòa lẫn thành một thể thống nhất vào tế bào vật chủ. Sự viêm nhiễm tiếp theo đem lại một câu trả lời về tiểu sử bệnh. Với khả năng

chống lại các kháng nguyên ngoại bào gồm cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua tế bào trung gian. Khái niệm này đã được giải thích theo hai hướng:

(1) Gây nhiễm lại trên động vật thí nghiệm làm tăng nhanh tiểu sử của bệnh phổi.

(2) Ở cơ thể động vật và bệnh nhân thiếu hệ miễn dịch thì có sự viêm nhiễm nhưng không gây ra bệnh về phổi.

3.7.3 Điều trị

Việc chẩn đoán *M. pneumoniae* chủ yếu dựa vào lâm sàng trên cơ sở phát hiện bởi các đặc tính vật lý như tia rơnghen. Sau khi bị viêm nhiễm bệnh này, trong tuần thứ 2 hoặc thứ 3 người ta có thể phát hiện bệnh qua phản ứng ngưng kết huyết thanh của bệnh nhân. Những biểu hiện của phản ứng không xảy ra khi tế bào hồng cầu của người không được bảo quản ở 0 - 4°C và không hoạt động ở 37°C.

Để phòng bệnh này, vacxin đã được dùng để giúp cho cơ thể có sự bảo vệ ở mức độ cao, tuy nhiên tác dụng của vacxin vẫn đang được nghiên cứu. Loài vi khuẩn này nhạy cảm với cả erythromycin và tetracyclin. Nhiều người lại xác định rằng vi khuẩn này nhạy cảm với erythromycin hơn vì nó có tác động đến các vi khuẩn gây bệnh phổi hoặc những bệnh có triệu chứng tương tự như bệnh về phổi.

Lưu ý: *Bệnh viêm phổi xảy ra chủ yếu do Mycoplasma pneumoniae, nhân tố chủ yếu của vi khuẩn là thiếu peptidoglycan thành tế bào. Những biểu hiện nghiêm trọng của sự viêm nhiễm này là phản ứng tự miễn dịch.*

3.8 Bệnh phổi do *Legionella pneumophila* gây ra

3.8.1 Đặc tính chung

Legionella pneumophila gây bệnh legionellosis, bệnh thường xuất hiện ở phổi.

Những bệnh nhân mắc bệnh này thường có biểu hiện với các đặc tính của bệnh viêm phổi như ho khan, đau ngực, có khi đau bụng và

đau dạ dày. Cuộc hội thảo về lính lê dương ở Mỹ cho biết, trong 182 bệnh nhân đã có 29 người chết, điều đó đã báo hiệu đây là một căn bệnh nguy hiểm. Bệnh này được xét nghiệm bằng kháng thể huỳnh quang gián tiếp. Hiện tại bệnh đã xuất hiện ở nhiều nơi trên thế giới và các trường hợp đó có thể không nghiêm trọng hoặc không biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Điều này có vẻ không đúng như ở Stanffood (Anh) vào mùa xuân năm 1985, với sự bùng phát của bệnh viêm phổi bắt đầu từ các hệ thống làm lạnh cũ nát và được khẳng định có 36/49 người bị mắc bệnh.

Các trường hợp thử nghiệm cho phát triển *L. pneumophila* trên chuột lang, gà con hoặc nuôi cấy các tế bào trên môi trường thạch Muller - Hinton chứa 1% hồng cầu và 1% isovilat (vitamin cung cấp qua BBI, hệ thống vi sinh vật, Cockeysville. MD) và ủ trong 5°C có CO_2 đều thành công. Đây là loại vi khuẩn Gram âm nhưng nó có chứa một lượng axit béo và photphocholin nhiều hơn các chủng vi khuẩn khác. Tuy nhiên nó không được coi là chủng vi khuẩn duy nhất gây bệnh dịch năm 1976 ở Philadelphia.

L. pneumophila tiết ra một ngoại độc tố và sinh ra một hemolysin, một độc tố gây chết tế bào trứng của chuột túi ở Trung Quốc. Tuy nhiên, các sản phẩm trong quá trình phát triển của bệnh này là chưa biết rõ. Một sự thật đã chứng minh rằng gen mip (thể đại thực bào tiềm ẩn bệnh) đã mã hóa protein bề mặt 24 - kDa làm tăng khả năng *L. pneumophila* kí sinh trên các đại thực bào của người và gây ra viêm phổi trên động vật thí nghiệm.

Quá trình kết hợp huyết thanh của các chủng *L. pneumophila* là có thể thấy kết quả nhiễm bệnh do vi khuẩn này. Bệnh dẫn tới khoảng 20% trường hợp bị tử vong do viêm phổi và sốc, sốt nhẹ. Trong tất cả các người bị viêm phổi có thể phục hồi trong 2-5 ngày, người ta cho rằng sốt nhẹ là bệnh của chủng *Legionella*.

3.8.2 Tác nhân gây bệnh Legionella

L. pneumophila được phân lập từ không khí quanh tháp nước trong điều kiện lạnh, nên người ta cho rằng nguyên nhân của bệnh là

do sự nhiễm trùng nguồn nước. Vi khuẩn này là nguyên nhân gây nên một số trường hợp của bệnh viêm phổi. Các chủng vi khuẩn này đã phân lập được từ các mương máng trong những nơi bệnh dịch dễ xảy ra. Bệnh thường bùng nổ ở các vùng mương máng bị đào bới. Người ta cho rằng nơi này có thể tồn tại các vi khuẩn và nó truyền sang người qua sự ô nhiễm. Năm1994 hơn 50 hành khách trên con tàu đã bị mắc bệnh *Legionella* viêm phổi và một người đã bị chết. Điều bất ngờ được thông báo là *Legionella* đã phân lập được ở 9 trong 16 đầu vòi hoa sen trong khi một bệnh viện tại Chicago, nơi có 3 người đã mắc bệnh viêm phổi khi các bệnh nhân này có mặt tại đó. Đó là điều cực kỳ nguy hiểm trong bệnh viện. Thực tế cho thấy vi khuẩn *Legionella* đã gây nên tới 10% sự nhiễm bệnh có trong bệnh viện. Bệnh viêm phổi trong bệnh viện đã được khoanh vùng do ứng dụng biện pháp phun mù bằng thuốc sát trùng. Bên cạnh đó, khi điều tra 95 phòng và nhà ở của một vùng ở Chicago cũng đã chỉ ra rằng có 32% các hệ thống nước nóng đã bị nhiễm *L. pneumophila* với nồng độ 1-10 tế bào/1lít nước. Trong hầu hết các hệ thống này, nhiệt độ thường ổn định ở 60°C và để diệt triệt để loại vi khuẩn này đòi hỏi nhiệt độ cao (80°C) theo chế độ phun nước nóng gián đoạn hoặc liên tục mới diệt được vi khuẩn này.

Trong môi trường có *L. pneumophila* đã làm ô nhiễm các nguồn nước. Nguồn nước khi đã bị nhiễm vi khuẩn này thì sẽ gây nên viêm phổi cho những người sử dụng nguồn nước đó. Dường như bệnh không lan truyền từ người này sang người khác. Các yếu tố khác làm tăng sự nhiễm trùng như: nghiện thuốc, bệnh phổi mãn tính, nghiện rượu. Những người có hệ thống miễn dịch kém như những bệnh nhân sau phẫu thuật cần phải dùng thuốc gây mê.

Các phát hiện về nguyên nhân nhiễm vi khuẩn này là do ô nhiễm ở nhiều nguồn nước, đây cũng là một phát hiện mới về vi khuẩn này.

3.8.3 Chẩn đoán và điều trị bệnh viêm phổi

Để chẩn đoán chính xác bệnh viêm phổi cần có sự phân lập và nhận dạng của các tổ chức bị tổn thương. Tuy nhiên, các tổ chức này là khó phân lập vi khuẩn và việc chẩn đoán phải dựa trên cơ sở dẫn

liệu huyết thanh. Nhiều xét nghiệm trực tiếp (bao gồm cả miễn dịch huỳnh quang - *immunofluorescence*) để tìm ra các tổ chức tế bào trong các mô và các xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang gián tiếp sẽ giúp xác định sự có mặt của kháng thể chống *L. pneumophila*. Khi bổ sung thêm các xét nghiệm và kết hợp với phương pháp ELISA cải tiến có thể phát hiện được kháng thể *L. pneumophila* trong nước tiểu. Đây là một phương pháp thuận lợi và nhạy cảm để chẩn đoán sự nhiễm trùng do vi khuẩn này gây nên.

Erythromycin là loại thuốc được dùng để điều trị bệnh viêm phổi, những loại vi khuẩn này còn nhạy cảm đối với rifamycin. Dùng phối hợp cả hai loại thuốc này cũng đạt được những tiến bộ trong điều trị, kể cả các trường hợp bệnh nghiêm trọng.

Năm 1976 người ta đã cách ly những người mang vi khuẩn *L. pneumophila* và nghiên cứu để tìm kiếm xem các vi khuẩn khác có các triệu chứng gây viêm phổi hay không, các nhà khoa học đã phân lập được 32 loài và xếp vào họ *Legionellaceae*. Trong đó nhiều loài đã phân lập được từ các chất bẩn chứ không phải từ con người. Những loài khác đã được phân lập từ những ca bị tử vong do viêm phổi và một số ở môi trường ẩm ướt như là thiết bị trợ giúp hô hấp, hoặc tháp làm mát như đã nói ở trên. Điều làm ngạc nhiên là ở các loài sau này có mức độ độc yếu hơn. Nguyên nhân chính là do bệnh chỉ có ở những cá nhân mà họ đã từng bị tổn thương hệ miễn dịch hoặc trong những người mà họ đã tiếp xúc nhiều với các vi sinh vật có mặt trong không khí. Nhóm vi khuẩn này thường có mặt ở trong không khí, trong nước mưa. Muant Hellens đã chỉ ra mức độ rất khác nhau, phong phú của nhiều loài thuộc giống *Legionella* này.

Vi khuẩn này ký sinh bắt buộc trong tế bào sống và nhân lên trong tế bào vật chủ. Tế bào thường hình cầu, có khi là hình trứng. Kích thước trung bình vào khoảng 300nm. Nếu quan sát trong các tế bào biểu mô và thực bào qua kính hiển vi thì thấy chúng sắp xếp thành từng đám. Đây là vi khuẩn Gram âm, đặc biệt trên thành tế bào chứa nhiều axit muramic.

3.9 *Chlamydiae*

3.9.1 Đặc tính chung

Chlamydiae là loại vi khuẩn gây nên một số bệnh như bệnh sốt vẹt, bệnh viêm đường tiết niệu, viêm cổ tử cung, đau mắt hột... Bệnh sốt vẹt thường xuất hiện ở châu Mỹ và gọi là bệnh *ornithosis* gây nên bởi *C. psittaci*, một loài khác thuộc *Chlamydiae* lây qua đường tình dục do *C.trachomatis*. Nguồn gốc của *C. psittaci* là từ vẹt châu Mỹ và những loài chim vẹt khác (những giống vẹt sống chung) nhưng người ta biết rằng có ít nhất là hơn hai nghìn loài chim bị lây nhiễm. Bệnh này không xuất hiện ở những loài chim khác mà chỉ xuất hiện ở vẹt nên được gọi là *ornithosis*.

Một dấu hiệu đặc trưng của bệnh *ornithosis* không phải do nhiễm bẩn mà là do điều kiện vệ sinh, sinh hoạt nên có sự lây nhiễm bệnh.

Quá trình lây lan của *Chlamydiae* là nguyên nhân gây nên loại vi khuẩn này nhiễm bệnh *Chlamydiae* có thể được tìm thấy trong nhiều bộ phận của chim. Sự bài tiết của chim qua phân có chứa nhiều loại vi sinh vật đặc biệt nhiều vi khuẩn này, đây chính là nguồn lây nhiễm cho con người và các con vẹt khác.

3.9.2 Tác nhân gây bệnh

Con người thường nhiễm bệnh *ornithosis* là do hít phải không khí có chứa các vi khuẩn bay lên từ phân chim bị bệnh. Bệnh này được truyền sang người với mức độ nhiễm bệnh như nhau ở người và chim, cơ thể thường không có triệu chứng hoặc bình thường. Tuy nhiên ở một số trường hợp thì bị viêm phổi trầm trọng, có thể gây tử vong và thường bệnh tăng lên sau chu kỳ ủ bệnh từ 1 đến 3 tuần, chỉ tính riêng ở Mỹ hàng năm có khoảng 100 người mắc bệnh này.

Để chẩn đoán bệnh cần cách ly các tác nhân gây bệnh, tìm vi sinh vật gây bệnh bằng cách nuôi cấy tế bào hoặc cấy trên phôi trứng gà. Nếu truyền máu ở thời gian này thường gây nguy hiểm. Ở Đài Loan, bệnh phổi cũng xảy ra nghiêm trọng và bệnh được truyền từ người này sang người khác nhưng không phải do chim. Hầu hết các trường hợp này thường chỉ ở mức độ nhẹ như ho, mệt mỏi. Bệnh có thể tiếp

tục trong một vài tuần hoặc vài tháng tiếp theo nhưng không thể hiện các triệu chứng nghiêm trọng. Để xác định trước sự lây nhiễm xảy ra ở người nhưng cho đến nay vẫn khó xác định được vì vi sinh vật này rất khó nuôi cấy.

3.9.3 Điều trị

Tetracyclin là một loại thuốc được dùng để điều trị các bệnh trên, điều trị bằng kháng sinh một cách đầy đủ sẽ chữa được bệnh nhanh chóng và có thể chấm dứt.

Kiểm soát các bệnh do chim gây nên là điều không dễ dàng vì bệnh này thường phổ biến rộng rãi, sự viêm nhiễm luôn tiềm ẩn ở các loài chim. Sự viêm nhiễm còn là bệnh nghề nghiệp nguy hiểm đối với các công nhân làm việc ở các lò mổ gia cầm, đặc biệt là lò mổ gà tây. Tuy nhiên, quá trình viêm nhiễm ở người lại do một số loài chim qúy đã được nhập khẩu từ nước ngoài. Cho nên khi nuôi các loài chim vẹt người ta thường cho ăn thức ăn có chứa chlortetracyclin. Tuy nhiên, cách xử lý này không phải là tuyệt đối với việc phòng ngừa sự viêm nhiễm từ chim. Từ đó người ta kiến nghị là nên cách ly người bệnh từ 34 ngày tăng lên 45 ngày để phòng tránh sự lây nhiễm.

Từ trước đến năm 1986, người ta đều giả định rằng tất cả các bệnh viêm phổi gây nên đối với một số loài chim là do *C. psittaci*. Nhưng ngày nay Thomas Grayston và cộng sự của ông ở trường đại học Washington thông báo rằng ông đã phân lập được một loài mới giống như loài *C. pneumoniae* (vi khuẩn này cũng đã phân lập được đầu tiên ở Đài Loan).

3.10 Bệnh sốt do *Coxiella burnetii*

3.10.1 Đặc tính chung

C. burnetii là những vi khuẩn hình que và hình cầu, là tác nhân gây bệnh sốt Q. Chúng không di chuyển, nếu nhuộm màu bằng thuốc thử Gram, chúng là những vi khuẩn Gram âm. Cũng giống như *Rickettsiae* khác. *C. burnetii* sống trong các mô nhưng chúng được lan

truyền do những con ve sống kí sinh phổ biến trên các động vật, tuy nhiên các động vật chân đốt thì không gây bệnh cho người. *Coxiella* chịu được nhiệt độ 60°C trong 2 giờ mà không bị chết (không bị phá hủy bởi phương pháp khử trùng thông thường hoặc bằng phương pháp nhiệt độ). Vì vậy, khử trùng bằng nhiệt độ phải để từ 62,9°C cho đến khi chúng mất hoạt tính. Do khả năng chống chịu của chúng như vậy nên chúng ta có thể giải thích tại sao màng tế bào bị thủng khi *Rickettsiae* chui vào sống trong nội bào.

Thomas Malacil và Jim Williams, ở Hamlmiton đã phát hiện ra rằng *C. burnetii* có hai dạng hình thái: loài có tế bào lớn (LVC) và loài có tế bào nhỏ (SCV). Quan sát dưới kính hiển vi điện tử, những tổ chức này giống loài có tế bào nhỏ. Chuỗi bào tử vô tính được cấu tạo từ cực cuối cùng của loài có tế bào lớn, được mô tả như là một loài trong họ *Bacilliceae*. Những lát cắt mỏng của *C. burnetii* có thể phát triển vô tính trong các tổ chức được chỉ ra ở trên.

Macacil và Williams đã cho rằng, sau khi vi khuẩn xâm nhập vào tế bào chủ, ở pH axit, chúng sẽ phá hủy các hệ thống chuyển hóa của những bào tử vô tính, sau đó phân chia thành các tế bào non.

3.10.2 Nguyên nhân gây bệnh

Mặc dù những con ve vừa là trung gian gây bệnh vừa là vật chủ nhưng chúng không phải lúc nào cũng là nguyên nhân để gây bệnh sốt Q cho người khi bị ve hút máu. Rất nhiều người bị nhiễm bệnh do lây nhiễm từ gia súc ốm. Chúng nằm lại trong phân khô của ve sau khi ve chích hút từ các gia súc mang mầm bệnh theo một cơ chế chưa được biết chính xác. Khi tiêm vi khuẩn này vào gia súc và cừu không thấy chúng ốm nhưng vẫn thấy có một lượng lớn vi khuẩn tồn tại trong cơ thể gia súc, đặc biệt có nhiều ở nhau thai. Vì vậy ngay khi gia súc sinh con, hàng tỷ các vi khuẩn ở dạng sương mù tràn ngập nơi đó. Chúng tồn tại trong môi trường kín và bẩn, đến giai đoạn sau sẽ xâm nhập vào cơ thể để gây bệnh. Điều đó lý giải tại sao động vật truyền bệnh không bị ốm nhưng trên thực tế lại có 15 người đã ngủ trong ngôi nhà ở New England bị nhiễm bệnh khi con mèo của gia đình đẻ vào ban đêm. Điều này chứng tỏ vi khuẩn có nhiều ở động vật

và khi sinh thì vi khuẩn này sẽ phát tán nhiều vào không khí và nhiễm sang người.

Rất nhiều đàn bò sữa nhiễm *C. burnetii,* ở Los Angeles tỉ lệ nhiễm khoảng 10% số đàn bò, vi khuẩn này tồn tại trong các tổ chức và trong sữa của chúng. Tuy nhiên, các tổ chức dường như có phản ứng mạnh sau khi tiêm chủng. Các sản phẩm chế biến từ sữa thường không gây bệnh đối với người sử dụng.

3.10.3 Điều trị

Bởi vì triệu chứng cơ bản của sốt Q rất giống những bệnh do nhiễm khuẩn khác nên để đạt được một chẩn đoán chính xác cần phải có sự phân lập và giám định tác nhân gây bệnh, hoặc theo dõi diễn biến của bệnh mà có sự tăng thêm thuốc đặc trị có thành phần kháng thể cố định trong giai đoạn bình phục của các bệnh nhân.

Đỉnh quang phổ chất kháng sinh giống như tetracyclin có tác động đến điều trị thích hợp là rất hiếm. Tuy nhiên nó sẽ bị nhiễm nhiều hơn, bệnh sốt Q, có thể không phát hiện được bệnh trong giai đoạn một tháng hoặc 1 năm. Bệnh biểu hiện giống như sự nhiễm khuẩn âm ỉ có thể sử dụng tia chiếu xạ hoặc tiêm thuốc chữa viêm. Nhiễm khuẩn mãn tính được thuyết phục bởi việc tách *C. burnetii* từ noãn của người phụ nữ, người ta đã phục hồi khỏi bệnh sốt Q hơn 3 năm trước. Một vài trường hợp có thể đưa ra nguyên nhân là do sự sẩy thai và trẻ chết sau khi lọt lòng. Bệnh van tim nhỏ cũng là triệu chứng phổ biến nhất của bệnh sốt Q và nếu không xử lý thì nó sẽ có tỷ lệ chết cao, gan cũng có thể bị biến chứng. Ngoài ra, hoại tử tủy sống, tủy xương và một phần hội chứng thần kinh có thể được kết hợp khi bệnh sốt Q đã trở thành mãn tính.

Do tính nguy hiểm của nhiễm vi khuẩn này nên thuốc này gọi là biệt dược đối với bệnh sốt Q. Bệnh này được điều trị bằng cách phối hợp lincomycin và tetracyclin trong thời gian ít nhất là 12 tháng và liên tục kiểm tra một cách cẩn thận sau khi ngừng dùng thuốc kháng sinh.

Biểu hiện của tất cả những loài *C. burnetii* đều có một plasmid và nó có những hoạt động không thể biết được. So sánh plasmid từ 6

giống vi khuẩn khác nhau phát hiện thấy những giống vi khuẩn tách được từ những bọc ở trong tim chủ yếu thuộc vào hai trong số 6 giống (*biotzere* hoặc *corazon*), nó có thể dễ phân lập và kết quả là sự nhiễm khuẩn mãn tính.

Độ đặc vacxin có thể gây chết các tổ chức của cơ thể ở giai đoạn I của quá trình nhiễm bệnh khi sử dụng thuốc miễn dịch cao làm nguy hiểm cho con người, nhưng nó có thể gây ra những hạt hoặc áp lực vô sinh. Trong công thức I vacxin chống nhiễm loại vi khuẩn này đơn vị là 30 μg độ tinh khiết cao có tác dụng khử hóa cơ thể giai đoạn I. Không có những nốt của sốt Q trong số 3000 công nhân tại lò mổ miền nam Australia miễn dịch với vacxin này, đối chiếu với hơn 90 trường hợp trong bảng mắc dịch bệnh.

Chú ý: *Coxiella burnetii cũng có thể được phát hiện nhiều năm sau khi đã chữa khỏi bệnh sốt Q. Chúng có thể là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn mãn tính, phổ biến nhất là bệnh van tim nhỏ. Do những biến chứng đặc biệt của bệnh sốt Q nên việc điều trị ít nhất là một năm.*

3.11 Hệ nấm gây bệnh - *mycosis*

Ngoại trừ bệnh *Cryptococsis*, còn lại đều cớ nguyên nhân bệnh là do nấm gây ra, có một số nhóm nấm cũng là nguyên nhân gây nên bệnh phổi. Có những loại nấm mang tính chất lưỡng hình. Trong cơ thể, nhiều khi nấm mốc phát triển như các khuẩn lạc với các bào tử nấm. Trong các mô của tế bào phổi có những lúc tế bào nấm men phát triển song hành với các tế bào đã bị nhiễm nấm mốc.

Triệu chứng ban đầu của bệnh là biểu hiện hô hấp kém. Sự nhiễm nấm chủ yếu là do hít phải các bào tử nấm. Đa số các trường hợp này thường là không chẩn đoán được hoặc không biểu hiện triệu chứng, nhưng có một tỷ lệ nhỏ biểu hiện các triệu chứng nguy hiểm đối với người mắc bệnh.

3.11.1 Bệnh do nấm *Blastomycosis dermatidis* gây nên

3.11.1.1 Đặc tính chung

Blastomycosis là bệnh do *B.dermatidis* gây ra, bệnh xuất hiện phổ biến ở vùng phía tây nước Anh nhưng có nhiều trường hợp đã

được ghi nhận ở vùng Minnesota, Wisconsin, Michigan, tây New York, Mexico và châu Phi. Năm 1967 người ta đã mô tả giai đoạn phát triển của bệnh và đã sắp xếp các chủng nấm này vào giống *Ascomycetes*.

3.11.1.2 Mức độ gây bệnh

Tất cả các dẫn chứng cho biết rằng, nhờ loài người mà *B. dermatidis* đã tồn tại được trong không khí. Qua sự hô hấp, con người đã hít phải các bào tử nấm, nhờ đó mà chúng được phát triển một cách tự nhiên và đã gây nên rất nhiều điều bất lợi đối với người bệnh.

Blastomycosis là loại nấm có bào tử bắn. Nếu nuôi cấy loài *B. dermatidis* trên gỗ mục thì chúng phát triển kém. Điểm lưu ý là có thể phân lập được *B.dermatidis* từ các mẫu đất ẩm có chứa phân động vật. Điều đó chứng tỏ chất thải của động vật có chứa một hàm lượng chất hữa cơ cao nên loài này có thể sinh trưởng được. *B. dermatidis* cũng được phân lập từ 5 khu vực gần Augusta, Georgia. Tất cả các mẫu phân lập này là mẫu đất hỗn hợp với chất thải của động vật. Từ đó cần chú ý đến *Blastomycosis*, bởi vì những động vật khác nhau như chó và ngựa cũng có thể bị nhiễm loại nấm này.

Blastomycosis có thể thấy ở phổi, da hoặc hệ thống nhiễm khuẩn khác, nhưng nhìn chung người ta tin rằng cả ba loại bệnh khởi phát trong phổi chủ yếu là do *Blastomycosis* phổi. Khi nhiễm nấm vào phổi thường khó phân biệt được bệnh một cách chính xác vì nấm thường phát triển cùng với bệnh viêm phổi do vi khuẩn gây nên, theo quá trình lan truyền của đường máu tới các bộ phận nội quan khác như xương và da.

Tổn thương da thường phát triển thành các vùng loét thậm chí nó còn lan rộng ra khắp cơ thể. Đây là triệu chứng phổ biến nhất của bệnh. Như vậy có nghĩa là tổn thương có thể kéo dài trong nhiều năm.

Đa số các bộ phận nội quan đều có thể bị nhiễm khuẩn đồng thời với nhiễm nấm. Chúng thường xâm nhập vào xương và là nguyên nhân phá hủy xương khớp, thường xảy ra ở 25 - 30% các trường hợp mắc bệnh.

3.11.1.3 Điều trị

Blastomycin là một chất được chiết ra từ *B.dermatidis* khi nấm sinh trưởng và phát triển trên môi trường dịch thể. Chất này thường gây nên phản ứng làm hỏng bề mặt ở người khi bị nhiễm nấm. Những người bệnh có *Histoplasmosis* hoặc *Coccidioidomycosis* thì có thể phản ứng với blastomycin làm giảm giá trị của phản ứng da này. Đặc biệt, sự phát huỳnh quang đánh dấu kháng thể phản ứng với tế bào nấm men trong việc tách mô, và cuối cùng là biện pháp chẩn đoán được hoàn thành tốt với sự tăng một cách đồng nhất của các tác nhân sinh thái học.

Bào tử nấm chính là nhân tố gây nhiễm bệnh này khi nó phát triển ở 25°C trong môi trường thạch đường Sabouraud. *Blastomycosis* có thể gặp ở phổi, da. Sự nhiễm loại nấm này được phổ biến rộng rãi, xuất hiện nhiều từ đất bởi các đính bào tử. Cách điều trị bệnh nhiễm nấm này ở phổi là rất khó.

3.11.2 *Histoplasma capsulatum*

3.11.2.1 Đặc tính chung của Histoplasma

Histoplasma capsulatum được phân bố rộng rãi ở khắp nơi. Hiện này loài nấm này thường thấy ở các vùng trung tâm và giữa miền tây nước Mỹ, ở đây đã bị ô nhiễm nặng. Điều này đã được kiểm nghiệm qua 40 triệu người dân nước Mỹ hàng năm xuất hiện 200.000 trường hợp mắc bệnh do *Histoplasmosis*. Đây là một trong những bệnh nấm phổ biến nhất của loài người. Vi sinh vật lưỡng hình này được phát hiện gần đây, chúng có thể phát triển thành dịch và được phân loại cùng với *Ascomycetes* như *Ascomycetes capsulatum*.

3.11.2.2 Sự phát sinh bệnh

H. capsulatum được phân bố rộng rãi trong đất và sinh trưởng tốt trong phân chim và phân dơi. Quá trình bị nhiễm nấm này sẽ cao hơn ở những nơi nhốt gà, có nhiều dơi và tổ chim hoặc là vùng cư trú rộng rãi của các loài chim. Như vậy, những vùng có nhiều chim sinh sống, bệnh lao phổi sẽ xuất hiện nhiều hơn những vùng khác.

H. capsulatum phát triển như một dạng sợi phân nhánh giống sợi nấm mốc, đồng thời tạo nên những thể nấm men đơn bào và các bào tử nấm lớn hơn nên được xem như là những bào tử đốt lớn. Tế bào nấm được phát tán từ phổi vào máu và phần lớn có trong các trường hợp khi cơ thể bị phá hủy hoặc cô lập bởi phản ứng miễn dịch của vật chủ.

Khoảng 95% người bị nhiễm nấm không có tiểu sử nhiễm nấm, nên bệnh không rõ ràng hoặc không gay gắt. Mặc dù là bệnh dịch gây nguy hiểm trong cơ thể một số lượng lớn các đính bào tử ở nơi nhốt gà hoặc những người đã nằm ngủ trong hang dơi nên đã bị nhiễm loài nấm này. Bệnh trở nên nặng hơn có thể gây nên sốt cao và viêm phổi cấp.

Chú ý: *H. capsulatum là tác nhân gây bệnh Histoplasmosis. Nấm gây bệnh này phân bố rộng rãi trong đất, đặc biệt là những nơi cư trú của chim. Quá trình hít phải các đính bào tử thường gây ra bệnh phổi. Gần đây mọi sự hoạt động của Histoplasmosis cần phải được chú ý, đặc biệt trong cơ thể người. Tỷ lệ mắc bệnh nấm cao thấy xuất hiện nhiều ở lứa tuổi vị thành niên.*

3.11.2.3 Điều trị

Việc kiểm tra các tế bào bạch cầu từ các mẫu máu đã ly tâm đều có thể thấy rõ các tế bào nấm giữa những tế bào đơn nhân lớn.

Loại nấm này phát triển tốt trên môi trường Sabourand. Khi nấm phát triển ở 25°C thường kết thành chùm. Quan sát trên kính hiển vi cho thấy chúng có đặc tính lưỡng hình của nấm mốc, vừa có những chồi hình trứng của tế bào nấm men khi nuôi chúng ở 37°C.

Histoplasmin (tương tự như thuốc điều trị lao) sẽ tạo ra phản ứng của da ở người đã bị nhiễm nấm *H. capsulatum*. Thường sử dụng *Histoplasmin* như một kháng thể. Phương pháp kháng thể huỳnh quang được sử dụng để hỗ trợ trong chẩn đoán bệnh này.

3.11.3 *Cryptococcus neoformans*

Bệnh Cryptococcosis được gây nên bởi *C. neoformans*. Loại này thường mọc như những thể nấm men và phân bố khắp nơi trong đất. Hầu hết những cơ thể nhiễm loại nấm men này đều do hít phải không

khí ở những nơi có phân chim bồ câu khô. Ở đây có rất nhiều loại nấm này. Chim bồ câu thì không bị nhiễm loại nấm này, nhưng nấm này lại phát triển rất tốt trong phân chim bồ câu, người ta thường thấy loại nấm men này với nồng độ cao ở những vùng đất như vậy.

3.11.3.1 Sự phát sinh bệnh

Vì cơ thể bị nhiễm nấm men qua đường hô hấp nên có thể gây nên bệnh ở trong phổi. Hầu hết các trường hợp nhiễm loài nấm men này là không có triệu chứng hoặc không chẩn đoán được. Đôi khi chúng cũng lan truyền qua đường máu, gây nên sự nhiễm nấm ở các vùng khác nhau trong cơ thể và tạo nên những biến chứng thường ảnh hưởng đến não và màng não rất nghiêm trọng.

3.11.3.2 Điều trị

C. neoformans chủ yếu phát triển như những nấm men, tạo nên những vỏ bọc to, nhưng một vài chủng được biết hiện nay có thể tạo ra thể nấm sợi. Phương pháp nhuộm màu tế bào giúp ta quan sát tế bào không vỏ bọc này một cách rõ ràng. Đặc tính tổ chức tế bào có thể cung cấp cho chúng ta các thông tin để chẩn đoán.

Mẫu vật để xét nghiệm thường là máu, tủy sống hoặc những giọt mủ.

C. neoformans phát triển tốt nhất ở 37^0C và có thể quan sát sự phát sinh bệnh này trên chuột thí nghiệm.

Chú ý: *Cryptococus neoformans là một loại nấm men không vỏ bọc, phát triển tốt trong phân chim bồ câu. Sự nhiễm nấm men loài này là do người hít phải không khí ở vùng có phân chim bồ câu có chứa loài nấm men này sau đó bị nhiễm bệnh. Bệnh xuất hiện ở người thường biểu hiện là bệnh viêm màng não.*

3.11.4 Bệnh phổi do *Pneumocystis carinii*

Pneumocystis carinii thường xuất hiện ở những nơi thích hợp, mang một phần đặc tính của các sinh vật đơn bào và nấm có hình thái giống các sinh vật đơn bào loại Spotozoa, nhưng xét về ARN thì lại chỉ ra có sự liên quan gần gũi hơn đối với loài này.

3.11.4.1 Sự phát sinh bệnh

Loài nấm này đã được tìm thấy ở những vùng có động vật sinh sống. Chúng cùng với nhiều loài vi khuẩn thường nhiễm trong cơ thể con người. Mặc dù gần đây nhiều người đã biết đến *P. carinii*. Khi bị nhiễm loại nấm này thường không có triệu chứng nghiêm trọng hoặc không xác định được. Mặc dù vậy trong trường hợp đặc biệt, *P. carinii* cũng có phản ứng với este. Chúng gây nên bệnh phổi và thường gây nên tử vong đối với trẻ đẻ non hay trẻ bị suy dinh dưỡng.

Các loại nhiễm khuẩn khác không phải là *P. carinii* cũng đã thấy được trong những năm gần đây, chúng thường bị chết trong khe phổi và xảy ra đối với những người bệnh đã miễn dịch. Khi nhiễm bệnh nấm này thường thấy ở các bệnh nhân ung thư hay do rối loạn hệ thống miễn dịch. Nhiều trường hợp xảy ra do giảm miễn dịch qua quá trình cấy ghép các bộ phận. Tuy nhiên, hầu hết những trường hợp tử vong xảy ra là do *P. carinii* gây nên ở phổi nhưng thường xảy ra đối với bệnh nhân AIDS.

3.11.4.2 Điều trị

Chẩn đoán sự có mặt của *P. carinii* thường qua theo dõi xem các tổ chức của phổi có bị sung huyết phổi hay không? Xét nghiệm đờm kết hợp với nhuộm màu phản quang gián tiếp cũng ảnh hưởng đến sự chẩn đoán. Nhiều người bệnh được điều trị bằng tiêm tĩnh mạch trimethoprim hoặc tiêm bắp pentamidince. Với những cơ thể bị suy nhược, phương pháp điều trị đối với bệnh này không cao, có tỷ lệ tử vong khoảng 50%.

Chú ý: *Pneumocystis carinii xuất hiện thường tạo thành dạng sợi nấm. Đây chính là nguyên nhân của bệnh viêm phổi nặng thường xuất hiện ở người hay đau ốm và đặc biệt với bệnh nhân mắc bệnh AIDS.*

3.11.5 Các đặc tính khác của nấm và sự nhiễm khuẩn

Paracoccidiodomycosis, gây ra bởi *Paracoccidioides brasillensis* chỉ thấy ở vùng trung và nam Mỹ. Các bào tử nấm được cơ thể người hít vào và biểu hiện bệnh qua cận lâm sàng. Chúng xâm nhập vào niêm mạc miệng và là nguyên nhân gây nên loét miệng, mũi.

Geotrichum candidum là nguyên nhân gây bệnh nấm ở phổi *Geotrichosis,* đã được tìm thấy trong một phạm vi rộng. Chúng có mặt ở những cây gỗ mục, nơi sản xuất sữa, thuộc da, trong phân, nước tiểu và chất tiết ra ở âm đạo. Có khoảng 1/3 số người bị bệnh do nấm này gây nên. Trong số này người bệnh thường có thể cảm thấy bình thường không có triệu chứng. Ở các cơ thể bình thường, nhưng chỉ một ít trong số đó là nguyên nhân gây bệnh phổi, điều đó có nghĩa là khi cơ thể bị nhiễm vi khuẩn lao (*tuberculosis*) hoặc đã bị nhiễm nấm ở miệng như bệnh tưa lưỡi do *C. albicans*.

Aspergillus, Rhizopus, Mucor và *Absidia* cũng là những tác nhân gây nên bệnh phổi. Các khuẩn ty của các loại nấm này rất hiếm khi gây nên sự phát triển bệnh. Tuy nhiên nó có thể là nguyên nhân của nhiễm bệnh phổi do nấm cũng hết sức nghiêm trọng. Chúng sinh trưởng và phát triển tốt ở những người khi cơ thể bị suy nhược. Người đã mắc bệnh đái đường thường dễ nhiễm loài nấm này.

Tổng kết

Chương này bao gồm một số nấm và vi khuẩn thường gây bệnh viêm đường hô hấp đối với cơ thể người.

Streptococcus là những vi khuẩn Gram dương. Chúng có thể mọc thành từng chuỗi và đã được nghiên cứu kỹ về các đặc điểm sinh học và kháng nguyên.

Trong sự sắp xếp theo kháng nguyên của Lanceffied, *Streptococcus* được xếp vào nhóm trung tính. Đặc biệt, carbonhydrat nhóm C gồm hầu hết là những loài hay gây bệnh ở người. Chúng có thể được chia nhỏ hơn trên cơ sở sự có mặt của protein M trong thành tế bào. *Streptococcus* tạo ra nhiều độc tố, một trong những độc tố đó là độc tố erythrogensis gây phản ứng với bệnh sốt đỏ.

Biểu hiện bệnh nghiêm trọng nhất khi bị nhiễm nhóm *Streptococcus* này là biểu hiện không mưng mủ sau đó biến chứng thành bệnh thấp khớp, thấp tim hoặc viêm cầu thận cấp.

S. pneumoniae là nguyên nhân đầu tiên gây nên bệnh viêm phổi. Trên cơ sở kháng nguyên khác nhau chúng được chia nhỏ thành gần 100 loại.

Neisseria meningitidis là nguyên nhân gây bệnh viêm màng não. Chúng không phát triển được ở nhiệt độ phòng và đòi hỏi một môi trường sạch hơn. Chúng có thể được chia thành 8 nhóm nhỏ dựa trên sự khác nhau của kháng nguyên.

Bordetella pertusis là cầu khuẩn Gram âm gây bệnh ho gà, ho khan. Vacxin chống lại bệnh này là dùng sức nóng hủy diệt chúng từ giai đoạn I.

Haemophilus influenzae là nguyên nhân chính gây bệnh viêm màng não ở trẻ em. *H. aegyptius* là nguyên nhân của bệnh viêm màng mắt tức là bệnh mắt đỏ.

Coryrebacterium diphtheriae gây bệnh bạch hầu vì nó có thể sản sinh ra nhiều loại độc tố. Tất cả các loài đều sinh ra ngoại độc tố là lysogenis. Khả năng sinh ra ngoại độc tố của chúng có bản chất của việc đồng nhất ADN thể khuẩn. Hoạt động của ngoại độc tố trên tế bào vật chủ làm cản trở sự tổng hợp protein do ức chế sự di chuyển của ribosome trên mạch mARN. Quá trình gây miễn dịch được thực hiện qua việc dùng formalin làm độc tố không hoạt động.

Mycoplasma pneumoniae là nguyên nhân gây bệnh nhiễm đường hô hấp nghiêm trọng.

Bệnh viêm phổi do *Legionella* gần đây đã được mô tả. Nguyên nhân chính là do *Legionella pneumophila*. Đây là vi khuẩn bắt màu Gram âm và được phân lập sau khi dịch bệnh đã lan truyền. Năm 1976 người ta đã cho rằng bệnh này lan truyền qua đường không khí khi người hít phải vi khuẩn.

Chlamydia psittaci là tác nhân gây bệnh đối với chim và lan truyền từ chim sang người qua quá trình hô hấp ở vùng có phân chim khô đã bị nhiễm vi khuẩn này. Loài pneumoniae TWAR là tác nhân gây bệnh đối với bệnh phổi do Chlamydia. Bệnh này được lan truyền từ người này sang người khác qua đường hô hấp.

Coxiella burnetti là nguyên nhân của bệnh sốt Q. Cơ thể thường bị nhiễm vi khuẩn qua đường hô hấp, quá trình nhiễm vi khuẩn thường từ phân chó hoặc bị nhiễm vi khuẩn có trong phân trong quá trình sản xuất.

Ngoại trừ *Cryptococccus neoformans* là hệ thống nấm lưỡng hình vừa có tế bào nấm men và vừa có nấm mốc trong phổi. Còn lại thường là nguyên nhân gây nhiễm do vi khuẩn đường hô hấp từ phổi có thể theo đường máu gây nên nhiễm khuẩn các cơ quan khác.

Nấm men *Gerotrichum* và nhiều loài nấm mốc như *Aspergillus* cũng có thể là nguyên nhân chính gây nhiễm vào phổi.

Pneumocystis carinii thường là nguyên nhân gây bệnh phổi ở người suy nhược hay suy dinh dưỡng.

Câu hỏi kiểm tra

1. Môi trường nào cho các liên cầu khuẩn sinh trưởng trong phòng thí nghiệm là tốt nhất?
2. Phân loại các liên cầu khuẩn?
3. Làm thế nào để biết được bệnh nhân đã bị nhiễm liên cầu khuẩn?
4. Bằng cách nào để xác định được *Streptococcus pneumoniae*?
5. Bằng cách nào để biết được bệnh nhân đã bị viêm màng não và nhiễm thứ cấp bởi *Haemophilus influenzae*?
6. Bệnh viêm màng não là gì? Nguyên nhân nào gây nên bệnh này?
7. *Corynebacterium diphtheriae* gây nên bệnh gì? Đặc tính của vi khuẩn và cách xác định bệnh?
8. Chứng minh sự có mặt của độc tố được sinh ra bởi vi khuẩn bạch hầu? Giải thích quá trình cơ học của độc tố ở mức độ phân tử?
9. Mô tả đặc điểm sinh học của vi khuẩn lao?
10. Làm thế nào để chứng minh được là người bệnh đã bị nhiễm khuẩn lao?
11. Bằng cách nào chứng minh được đã là bệnh nhân bị bệnh Legionella?
12. Đặc điểm của vi khuẩn gây bệnh ho gà? Cơ chế tác động của loại vi khuẩn này khi gây bệnh?

13. Bệnh do *Coxiella burnetii* nghiêm trọng như thế nào? Để xác định được bệnh ta phải làm gì?

14. Nêu các loại bệnh do *Blastomyces dermatitdis* gây nên? Làm thế nào để chứng minh được từng loại bệnh đó?

15. Nêu dấu hiệu bệnh khi bị nhiễm *Histoplasma capsulatum*? Làm thế nào để xác định được sự hoạt động của *Histoplasmosis*?

16. Bệnh do một số nấm gây nên cần có những điều kiện gì?

17. Quá trình nhiễm *Cryptococcus neoformans* là gì? Quá trình nhiễm này diễn ra như thế nào?

Các vi rut xâm nhập qua đường hô hấp và gây nên các bệnh đường hô hấp sẽ được trình bày riêng ở phần các bệnh do vi rut gây nên.

Chương 4
VI SINH VẬT GÂY BỆNH NGOÀI DA VÀ XÂM NHẬP QUA DA

Học xong chương này anh, chị sẽ hiểu được:

1. Những vi sinh vật gây nhiễm trùng trên da và các nguyên nhân dẫn đến sự xâm nhập của vi khuẩn qua da vào các cơ quan của cơ thể.
2. *Staphylococcus aureus* là vi khuẩn nguy hiểm gây nhiễm trùng da, cơ - xương và máu.
3. Những chất độc do *Staphylococcus aureus* sinh ra:
   - Staphylolysin: phân hủy hồng cầu.
   - Necrotosin: làm hoại tử da.
   - Leucocidin: độc tố diệt bạch cầu.
   - Enterotoxin: độc tố ruột.
   - Fibrinolysin: độc tố hòa tan sợi huyết.
   - Plasmacoagulaza: làm đông huyết tương.
   - Hyaluronidaza: độc tố lan tràn.
4. Một số nấm mốc gây bệnh ngoài da phổ biến.
5. Vi khuẩn gây bệnh uốn ván (*Clostridium tetani*). Vi khuẩn này xâm nhập qua da vào các cơ quan bên trong. Độc tố uốn ván rất nguy hiểm.
6. Trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*) gây bệnh nhiễm qua da khi da bị bỏng hoặc các vết thương.
7. Trực khuẩn than *Bacillus anthracis*.
8. Nấm gây bệnh ngoài da.

Như chúng ta đã biết, trên da có nhiều vi sinh vật cư trú ở những vị trí khác nhau, hay nói một cách khác da là chỗ ở của nhiều loại vi sinh vật. Chúng sống bình thường trên da như là những vi sinh vật bình thường để bảo vệ da khỏi bị các vi sinh vật khác tấn công. Nhưng dù thế nào thì da của chúng ta cũng có lúc bị kẻ thù tấn công, khi da bị tổn thương. Sự tổn thương ở da có thể do vi sinh vật hoặc các hóa chất làm hỏng da. Chính những tổn thương trên da là cửa ngõ để các vi sinh vật khác xâm nhập. Nhưng các vi sinh vật gây bệnh ngoài da khi xâm nhập vào da phải vượt qua những hàng rào ngăn cách của da. Trong những trường hợp bình thường thì da không phải là chỗ để các vi sinh vật xâm nhập, nhưng nếu da bị tổn thương thì lập tức các vi sinh vật xâm nhập vào và có thể xâm nhập vào các cơ quan bên trong, lúc này các cơ quan khác cũng bị tấn công. Các chủng vi sinh vật thường dễ nhiễm vào cơ thể bởi một số tác nhân, khi có các điều kiện thuận lợi thì nấm cũng phát triển trên da và qua da xâm nhập vào các cơ quan bên trong cơ thể. Các vi khuẩn, vi rút cũng có khi nhiễm vào động vật và lây lan sang người hoặc cũng có khi chỉ nhiễm ở người.

4.1 Các vi khuẩn gây nhiễm trên da

4.1.1 Đặc điểm sinh học của *Staphylococcus*

Staphylococcus là vi khuẩn Gram dương, hóa năng hữu cơ, kị khí tùy tiện. Tế bào hình cầu trung bình 0,5-1,5μm, có khi tế bào đứng riêng rẽ, có khi đứng tập trung, không có khả năng chuyển động và không tạo bào tử. Chúng phát triển bình thường trong điều kiện hiếu khí, nhiệt độ nuôi cấy từ 35-40°C, thường có sắc tố màu vàng, phát triển tốt trên môi trường chứa 10-15% muối. Trong điều kiện yếm khí có khả năng lên men đường glucoza, catalaza dương tính, oxydaza âm tính, không tạo thành indol, tạo thành axeton và photphataza. Nó xuất hiện chủ yếu trên da và có mặt trong một số cơ quan của cơ thể.

Staphylococcus là chủng vi khuẩn gây nhiễm trùng da nghiêm trọng, được phân lập vào năm 1881 từ mụn nhọt sau đó được định tên vào năm 1884. Chúng có thể sinh trưởng và phát triển chủ yếu trên

da, ở niêm mạc của người và động vật máu nóng vi khuẩn này có thể gây nên bệnh nghiêm trọng như nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng máu. Ngoài ra, chúng còn xuất hiện ở thực phẩm, đặc biệt là các sản phẩm như sữa, thịt, đồ hộp. Đây là môi trường thích hợp cho *Staphylococcus* sinh trưởng. *Staphylococcus* bền với các nhân tố bên ngoài. Riêng chủng *Staphylococcus aureus* gây viêm nhiễm nặng đặc biệt trên da, qua da vào cơ và xương. Ngoài ra nó còn gây viêm nhiễm ở đường hô hấp, đường tiêu hóa và sinh dục.

4.1.2 Phân loại

Staphylococcus có nhiều loài, được phân loại dựa theo hình dạng và màu sắc khuẩn lạc, vi khuẩn này sinh trưởng trong điều kiện kị khí. Người ta chia chúng thành 3 loài chủ yếu: *S. aureus, S. saphilophyticus, S. epidermidis*.

4.1.3 Đặc điểm hình thái

Vi khuẩn này thường có tế bào hình cầu đứng riêng rẽ, có khi tụ lại thành từng chuỗi, kích thước trung bình là 1μm, không có khả năng chuyển động, không sinh bào tử và không có vỏ nhày.

4.1.4 Nuôi cấy

Nuôi cấy vi khuẩn này trên môi trường thạch thường trong điều kiện kị khí, nhiệt độ thích hợp nhất cho nuôi cấy là 37°C. Vi khuẩn này có thể chịu được phạm vi nhiệt độ từ 4 - 40°C, ở môi trường dịch thể tạo mùi thối và có nhiều hạt lắng xuống đáy bình. Khi nuôi chúng trên môi trường đặc có khả năng sinh sắc tố vàng, trắng, đen hay nâu. Nếu nuôi cấy chúng trong đều kiện hiếu khí sẽ tạo thành khuẩn lạc có sắc tố mầu trắng, vàng và vàng thẫm. Tạo thành sắc tố nhiều nhất ở 22°C và với sự có mặt của một số chất như sữa, glycerin. Vi khuẩn này có thể sống được ở nhiệt độ 55°C trong vòng 2 giờ và bị tiêu diệt ở 80°C sau 10 phút. Tính chất đề kháng cao của vi khuẩn được tăng lên cùng với sự có mặt của protein cao trong môi trường.

S. aureus mọc tốt trên môi trường có nồng độ muối cao tới 10-15%. *S. epidernudis* có khuẩn lạc màu trắng, không chịu được nồng độ muối cao như *S. aureus*.

Một đặc điểm nổi bật của nhóm vi khuẩn này so với các vi khuẩn khác là kháng lại với nhiều loại kháng sinh. Phần lớn các tụ cầu trên da bị chết khi tiếp xúc với cồn hoặc thuốc sát trùng da. *Staphylococcus* tạo ra nhiều sản phẩm khác nhau có tác dụng độc với cơ thể.

4.2 Một số chất do *Staphylococcus* sinh ra

4.2.1 Staphylolysin

Hemolysin là một chất quan trọng gồm ba loại: anpha, beta và delta. Người ta phân biệt chúng dựa trên khả năng phân hủy hồng cầu ở các động vật khác nhau. Alpha staphylolysin gây nên phân hủy hồng cầu; beta staphylolysin gây phân hủy hồng cầu bê, delta Staphylolysin gây phân hủy hồng cầu cừu, bê và người. Một số gây bệnh cho người như là alpha và deltalysin và gây bệnh đối với gia cầm là beta staphylolysin.

4.2.2 Necrotoxin (hoại tử da)

Độc tố gây hoại tử da được sinh ra khi bị nhiễm tụ cầu vàng trong khoảng 24-96 giờ. Trong thí nghiệm, ta tiêm dịch nuôi cấy vi khuẩn tụ cầu vàng với nồng độ 0,1 ml vào da thỏ sau một thời gian vùng da này bị hoại tử. Độc tố này cũng có thể làm chết thỏ thí nghiệm khi tiêm dịch nuôi cấy vi khuẩn với liều lượng 0,5 ml vào sống mũi thỏ.

4.2.3 Leucocidin (diệt bạch cầu)

Khả năng gây bệnh của *Staphylococcus* là sản sinh ra chất leucocidin, gây phá hủy cấu trúc nhân bạch cầu và làm mất khả năng thực bào.

4.2.4 Enterotoxin (độc tố ruột)

Độc tố ruột được sinh ra bởi một số chủng *Staphylococus* gây viêm đường ruột nặng mà người ta gọi là enterotoxin. Độc tố này bền

với một số tác nhân và được sinh ra trong môi trường chứa hydrat cacbon (đặc biệt là tinh bột) cho nên *Staphylococus aureus* dễ nhiễm vào thực phẩm như sữa, salat, khoai tây và sinh ra độc tố. Vì thế cho nên khi người sử dụng các sản phẩm này thì dễ bị nhiễm vi khuẩn, gây ngộ độc với ruột.

4.2.5 Fibrinolysin (làm tan sợi huyết)

Một số chủng *Staphylococcus, Streptococcus* và *Clostridium* có khả năng sinh ra fibrinolysin, là chất hòa tan sợi huyết fibrin. Nó có thể phân giải glycoprotein tạo thành axít neuraurinic. Đây là một nhóm có ảnh hưởng lớn tới sức khỏe con người. Sự có mặt của nhóm vi khuẩn này rất rộng, có thể chiếm tới 70 - 80% số vi khuẩn này, có thể tìm thấy chúng trong đất, trong vật nuôi và trong phân người.

C. perfringens đã được hình thành và tham gia vào khu hệ vi sinh vật tự nhiên của cả người và động vật. Typ A của loài này có 6 loại huyết thanh. Chu kỳ sinh trưởng của chúng từ 8 - 48 giờ cho nên để phát hiện chủng vi khuẩn này cần phải có đủ thời gian.

Đối với cơ thể bị nhiễm do vi khuẩn này phải phân lập và xác định bệnh ngay. *Clostridium* sinh trưởng nhiều trong nguyên liệu tự nhiên và trong đất ở dạng thể chết. Một số độc tố là những kháng nguyên, trong số đó có antitoxin là thành phần gây độc quan trọng đối với cơ thể. Sự kháng độc tố này đã được chứng minh ở các bệnh nhân. Người ta thường sử dụng kháng sinh tetracyclin và penicillin cùng với antitoxin nhưng cần lưu ý rằng những kháng sinh này không thấm vào các thể đã chết. Ở đất *Clostridium* có thể sinh ra một số lượng lớn ngoại độc tố (exotoxin) và enzim của nó cũng tiết vào tế bào vật chủ. Các cơ thể vi khuẩn này đã sinh ra một thể tích lớn khí trong quá trình lên men carbonhydrat ở vật chủ.

4.2.6 Độc tố ngưng huyết tương (Plasma coagulaza)

Gây nên phản ứng kết tủa citrat plasma. Dựa vào phản ứng này người ta có thể đánh giá được mức độ gây bệnh của độc tố. Độc tố này làm đông huyết tương của vật chủ.

4.2.7 Độc tố lan tràn (Hyaluronidaza)

Sự sản sinh độc tố này là tính chất quan trọng của *Staphylococus*. Độc tố này phân giải axit hyalunoronovic, tạo điều kiện cho quá trình bệnh lây lan hay có thể nói để cho vi sinh vật chui vào cơ thể.

Một số chủng có ý nghĩa trong phòng thí nghiệm khi sinh phosphataza và phân giải đường manit.

4.2.7.1 Những đặc tính chính của chủng gây bệnh

Các chủng gây bệnh có những đặc tính để nhận biết như sau:

- Sinh sắc tố mầu vàng,
- Sinh alpha staphylolysin,
- Phân giải đường manit,
- Đồng hóa plasma, có độc tố đông huyết tương.

Với các chủng không có những tính chất trên thì không gây bệnh.

4.2.7.2 Kháng nguyên

Kháng nguyên polysaccharid A đã tách được từ các chủng tụ cầu gây bệnh. Polysaccharid B tách được từ các chủng tụ cầu không gây bệnh. Kháng nguyên protein A tách được từ tụ cầu gây bệnh với sự có mặt của enzim coagulaza.

4.2.7.3 Mức độ gây bệnh

Trong tự nhiên *S. aureus* gây bệnh cho người, ngựa, bò... Ở người gây mưng mủ ở da, họng mũi, bàn tay, nách, cơ quan hô hấp và cơ quan tiêu hóa. Quá trình nhiễm có thể lan tràn tới các cơ quan khác, có trường hợp người hoặc động vật chết do độc tố của *S. aureus*. Thường nhiễm các vi khuẩn này nhiều nhất là do quá trình viêm da, sau đó vi khuẩn đi vào các cơ quan khác. Ở đây chúng có thể gây nên sưng phổi, viêm ruột và nhiễm trùng máu, nhiễm trùng máu thường do vi khuẩn có trong các mụn nhọt nhiễm vào. Người ta còn phát hiện một số *S. aureus* gây bệnh cơ hội, tạo nên những áp xe nhỏ khi chúng có điều kiện phát triển.

4.2.7.4 Thí nghiệm gây bệnh

Staphylococcus được thí nghiệm trên vật nuôi, có thể sinh độc tố cho vật nuôi và sau đó tiếp tục xác định trong phòng thí nghiệm. Lấy mẫu vi khuẩn nuôi trên môi trường thạch máu và thử phản ứng màu, thử trên da vật nuôi xem có gây hoại tử da hay không. Nếu có hoại tử da là có vi khuẩn này.

4.2.8 Xoắn khuẩn (*Leptospira*)

Xoắn khuẩn được Inada và Ido phát hiện năm 1914 khi lấy máu từ một bệnh nhân tiêm cho chuột. Sau đó các tác giả đã tìm thấy xoắn khuẩn này trong chuột và đặt tên là *Leptospira hemorragiae,* ngày nay gọi là *Leptospira icterohemorragiae*. Vi khuẩn này có hình sợi dài và mảnh, có khoảng 15 - 30 vòng xoắn nhỏ sát nhau, hai đầu cong và có hai cái móc có khả năng chuyển động. Kích thước 4 - 30 × 0,1 - 0,2µm, là vi khuẩn Gram âm có khả năng chuyển động mạnh. Hình dạng của vi khuẩn này xoắn giống như mũi khoan. Nhiệt độ thích hợp cho nuôi cấy là 28 - 30°C, không ưa axít, pH thích hợp cho sự phát triển của xoắn khuẩn này là 7,2 - 7,5. Trong môi trường dịch thể vi khuẩn phát triển chậm, hàng tuần mới làm đục môi trường.

- *Sức đề kháng:* Vi khuẩn này kém bền vững với nhiệt độ cao nhưng ở nhiệt độ lạnh thì chịu tốt hơn (có thể được vài tuần), nhạy cảm với ánh sáng mặt trời, kháng lại một số kháng sinh như penicillin, tetracylin, streptomycin. Đặc biệt, *Leptospira* sống lâu trong môi trường nước, ao tù, cống rãnh, bùn lầy, nước ruộng. Các kháng nguyên nằm ở vỏ ngoài của xoắn khuẩn và rất khác nhau giữa các loại xoắn khuẩn.

- *Mức độ gây bệnh:* Xoắn khuẩn có nội độc tố không có ngoại độc tố, gây bệnh cho người và gia súc. Trong tự nhiên, chuột là mầm bệnh chính mang *Leptospira*. Chúng xâm nhập vào người qua da bị xây xước hay qua niêm mạc mắt, mũi. Có hai chủng xoắn khuẩn gây bệnh chủ yếu là *L. interogenus* và *L. biflexa*. Khi bị nhiễm các vi khuẩn này người bệnh thường có biểu hiện sốt, rét run, sốt cao, mắt đỏ, đau cơ, có khi có dấu hiệu viêm màng não. Sau 3 - 5 ngày thấy vàng da nhiều, thường sau 7-8 ngày thì hết sốt nhưng cũng có khi sốt lại kéo dài tiếp 3 - 4 tuần mới khỏi.

4.3 Vi khuẩn gây bệnh uốn ván *(Clostridium tetani)*

Vi khuẩn uốn ván được phát hiện vào năm 1884 do Nicolaier, đến năm 1889 được Kilasato phân lập thuần khiết trong điều kiện kỵ khí và đã xác định được độc tố cũng như khả năng gây bệnh của vi khuẩn này trên động vật thí nghiệm. Chủng vi khuẩn này thuộc họ Bacillaceae.

NĂm 1925 Ramon đã chế tạo được vacxin phòng bệnh uốn ván do vi khuẩn C.tetani gây nên.

4.3.1 Đặc điểm sinh học

a. Đặc điểm hình thái

Vi khuẩn uốn ván có dạng tế bào hình que, bắt màu Gram dương, kích thước: dài 3 - 4 µm, rộng 0,4 µm có tiên mao và có khả năng chuyển động. Tạo thành bào tử trong điều kiện không thuận lợi, bào tử thường ở cuối của tế bào với dạng hình bầu dục.

b. Đặc điểm nuôi cấy

Vi khuẩn này nếu nuôi cấy ở môi trường đặc thì hình thái tế bào lại dài, mảnh, nhưng nếu quan sát ở trong bệnh phẩm thì vi khuẩn uốn ván lại đứng riêng lẻ hoặc từng đôi, nhưng nếu nuôi cấy vi khuẩn này thười gian kéo dài lại thấy vi khuẩn bắt màu Gram âm. Khi nuôi vi khuẩn này ở môi trường thạch thường dịch thể có thêm glucose thì vi khuẩn làm đục môi trường, ở đáy xuất hiện cặn, có sinh khí (có khi nút bông bị đẩy ra), có mùi như mùi sừng cháy. Nếu nuôi vi khuẩn uốn ván trên môi trường thạch đứng thấy có hiện tượng môi trường thạch bị nứt, khuẩn lạc màu đục và sinh khí. Ngoài ra vi khuẩn này phát triển tốt trên môi trường thạch máu, khuẩn lạc màu trắng đục. Bào tử của vi khuẩn này chịu được nhiệt độ sôi 60 phút. Sử dụng phenol 5% có thể tiêu diệt được bào tử của vi khuẩn trong 10 giờ.

4.3.2 Cấu trúc kháng nguyên

Vi khuẩn uốn ván có kháng nguyên O và kháng nguyên H đặc hiệu. Dựa vào kháng nguyên lông của chúng, người ta chia thành 10 nhóm huyết thanh H. Tính chất quan trọng nhất của vi khuẩn uốn

ván là sinh độc tố ở điều kiện kỵ khí. Độc tố dễ tan và bền với nhiệt độ là loại độc tố độc nhất. Chỉ cần 10^{-6}ml tiêm vào chuột cũng đủ làm chết chuột nặng 15g chết sau 4 – 6 ngày. Độc tố uốn ván được hình thành từ hai thành phần khác nhau về hoạt tính sinh học tetanosperin và tetanolysin. Tetanosperin có nhiều ái lực đến hệ thống mô thần kinh và chạy dọc theo hệ thống thần kinh tới não nên còn gọi là độc tố thần kinh.

Tetanolysin phân giải hồng cầu. Vì thế tác động của độc tố tetanosperin cố định vào dây thần kinh sau 4 – 48 giờ. Độc tố này có tính kháng nguyên mạnh nên có thể dùng để điều chế vacxin.

4.3.3 Khả năng gây bệnh và cơ chế tác dụng của vi khuẩn uốn ván

Vi khuẩn uốn ván có thể gây bệnh cho người và động vật do nhiễm trùng qua da rồi vào bên trong gây bệnh cho các cơ quan khác.

Vi khuẩn uốn ván có trong đất và một số ở phân trâu, bò, ngựa... nên khi người bị xước da hay bị thương, vi khuẩn theo các vết thương vào trong. Thời gian nhiễm vi khuẩn này từ 5 đến 10 ngày, có khi còn lâu hơn. Những ngày đầu người bệnh thấy đau và căng ở chỗ bị thương, sau đó người thấy mệt mỏi, cứng hàm, khó nuốt, cơ mặt co cứng, bệnh nhân thấy khó há miệng, cơ mặt méo làm thay đổi khuôn mặt. Các cơ gáy, cư lưng, cơ thành bụng co làm cho toàn thân co cứng dẫn tới co giật làm cho người bị uốn cong, nên gọi là bệnh uốn ván. Giai đoạn cuối bệnh nhân có thể sốt cao trên 40°C, mạch đập nhanh, huyết áp giảm, thở nhanh và gấp làm cho bệnh nhân chết nhanh vì suy hô hấp và suy tim nếu không kịp thời điều trị.

a. Chẩn đoán

Chẩn đoán bệnh uốn ván dựa chủ yếu vào các triệu chứng của người bệnh. Lấy bệnh phẩm nhiễm và soi kính hoặc cũng có thể nuôi cấy chúng rồi quan sát các đặc điểm nuôi cấy. Mặt khác có thể nuôi vi khuẩn uốn ván rồi thí nghiệm trên chuột, tiêm dịch nuôi cấy dưới da sau 48 giờ có thể kết luận có vi khuẩn uốn ván hay không.

b. Phòng bệnh và điều trị

Khi bị các tổn thương về da hoặc các vết thương sâu phải sát trùng và tiêm kháng huyết thanh chống uốn ván. Ngoài ra có thể tiêm vacxin phòng uốn ván. Gần đây ở Việt Nam có tiêm vacxin phòng uốn ván cho trẻ sơ sinh và bà mẹ đang mang thai.

4.4 Trực khuẩn than (*Bacillus anthracis*) - Bệnh Anthrax

Đây là vi khuẩn gây bệnh nhiệt thán cho gia súc và bệnh than cho người. *Bacillus anthracis* là vi khuẩn có tầm quan trọng trong lịch sử vi sinh vật. Chúng là vi khuẩn đầu tiên được chứng minh là nguyên nhân gây nên bệnh cho loài người. Đặc biệt, chúng là vi khuẩn mà người ta sử dụng làm vũ khí sinh học có hiệu quả.

B. anthracis được Davaine và Rayen phát hiện năm 1850.

Năm 1876, R. Koch lần đầu tiên phân lập vi khuẩn than trên môi trường nhân tạo và phát hiện được bào tử của nó. Năm 1881, Pasteur thành công trong việc chế tạo ra vacxin phòng bệnh than cho động vật.

4.4.1 Đặc điểm của *Bacillus anthracis*

B. anthracis là vi khuẩn Grạm dương, không có khả năng di động, có khả năng sinh trưởng được trong điều kiện kị khí và hiếu khí. Kích thước tế bào vi khuẩn là 4 - 8µm × 1 - 5µm. Trực khuẩn than thường hình thành bào tử sớm. Vị trí bào tử nằm ở giữa thân của tế bào nhưng không làm thay đổi hình thái vi khuẩn. Ở động vật bị bệnh vi khuẩn có vỏ, còn trong các môi trường nuôi cấy bình thường vi khuẩn không tạo vỏ.

Nhiệt độ thích hợp cho nuôi cấy *Bacillus anthracis* là 37°C, pH 6,9 - 7,0.

+ *Ở môi trường thạch thường,* vi khuẩn than phát triển thành khuẩn lạc xù xì. Khuẩn lạc to, phẳng, trắng ngà, rất dai, đặc, bám chặt vào bề mặt của môi trường.

+ *Ở môi trường thạch máu:* thường không làm tan máu hoặc làm tan máu nhưng rất yếu

+ *Ở môi trường dịch thể* chúng phát triển nhanh, tạo cặn xốp như bông ở đáy ống nghiệm. Đặc biệt ở môi trường thạch, nếu cho Na_2CO_3 và trong không khí có 5% CO_2, sau đó vi khuẩn được nuôi ở 37°C thì xuất hiện khuẩn lạc nhầy và vi khuẩn tạo vỏ.

Vi khuẩn than có khả năng lên men đường và không tạo hơi với đường glucoza, mantoza và saccaroza, làm dịch hóa gelatin, đông huyết tương, đông sữa, nhưng không sinh indol, có hoặc không tạo H_2S.

4.4.2 Sức đề kháng

Tế bào ở thể dinh dưỡng dễ bị tiêu diệt bởi các yếu tố lý hóa thông thường. Nhưng bào tử có sức đề kháng rất cao, trong đất vi khuẩn ở dạng bào tử có thể tồn tại vài chục năm. Bào tử của trực khuẩn than bị phá hủy ở nhiệt độ sôi 60 phút, với sức nóng khô 140°C cần tới 3 giờ vi khuẩn mới chết, ở nhiệt độ ướt 120°C thì trong 15 phút bào tử đã bị tiêu diệt.

4.4.3 Khả năng gây bệnh

Độc tính của *Bacillus anthracis* gồm ba thành phần:

1- Nguyên liệu của màng giáp được cấu tạo từ poli-D-glutamic. *Bacillus anthracis* là kháng nguyên polysaccarit thành tế bào duy nhất và tạo nên một typ huyết thanh màng giáp duy nhất cấu tạo từ polypeptit poli-D-glutamic. Tất cả các chủng *Bacillus anthracis* độc đều tạo thành màng giáp này. Có hai dạng khuẩn lạc trơn (S) và ráp (R) tương ứng với khả năng sinh màng giáp. Bản thân màng giáp polyglutamyl vốn không độc, song lại không bị tiêu diệt bởi huyết thanh và tế bào thực bào cũng như chống lại hiện tượng thực bào. Màng giáp giữ vai trò quan trọng nhất trong sự thiết lập hiện tượng nhiễm trùng và có ít quan trọng hơn trong các pha cuối cùng do độc tố bệnh than gây ra.

2- Thành phần EF của ngoại độc tố

Độc tố than chứa 3 thành phần kháng nguyên khác biệt. Mỗi thành phần là một protein kém chịu nhiệt, có trọng lượng phân tử vào khoảng 80kDa. Nhân tố I là một tác nhân gây phù (EF=edema

factor) đã biết là một ađenilat xiclaza có sẵn giống như độc tố ađenilat xiclaza của ***Bordetella pertusis***. Nhân tố II là một kháng nguyên bảo vệ (PA= protective antigen) vì gây kích ứng cho sự tạo thành các kháng thể kháng độc tố ở chuột lang. PA là vùng liên kết của độc tố than chứa hai vị trí hoạt động, EF (trên) và LF (dưới). Nhân tố III là tác nhân gây chết (LF= lethal factor), nhân tố này không thể thiếu bởi tác động của nó là hiệu quả gây chết của độc tố do vi khuẩn than đối với vật chủ.

3- Các hiệu quả của nhân tố EF và LF lên các tế bào trung tính đã được nghiên cứu tương đối chi tiết. Hiện tượng thực bào các tế bào *Baccilus anthracis* thông qua opsonin hóa hoặc bị giết bằng nhiệt không bị kìm hãm bởi một nhân tố như EF hoặc LF, song một tổ hợp EF+LF thì sẽ ức chế sự nuốt các vi khuẩn. Hai thành phần độc tố đã làm tăng nồng độ cAMP trong các tế bào trung tính. Những nghiên cứu này giả thuyết rằng, hai thành phần hoạt động của độc tố EF+LF hợp lại sẽ làm tăng tính mẫn cảm của vật chủ đối với quá trình nhiễm trùng bằng cách ức chế hoạt động của các tế bào bạch cầu trung tính và làm giảm tính đề kháng của vật chủ.

4.4.4 Triệu chứng bệnh than

Chỉ cần khoảng 3×10^6 tế bào/ml đã đủ để gây tử vong đối với người nhiễm bệnh than. Nguyên nhân của cái chết là do sự tắc nghẽn của các mao mạch. Sự chết của vật chủ được gây ra do sự thiếu kiệt oxy, sốc thứ cấp, tăng tính thấm của mạch, liệt hô hấp và liệt tim. Sự chết do bệnh than ở người và động vật thường xảy ra đột ngột và bất ngờ. Nồng độ của độc tố trong máu tăng nhanh trong thời kỳ cuối của bệnh và có liên quan chặt chẽ với nồng độ của vi khuẩn ở trong máu. Tác dụng làm chết người chính là nhân tố Lethal đã tác động vào tim làm chết cơ tim.

+ *Vi khuẩn than gây bệnh cho người:* người bị mắc bệnh than trong các trường hợp cơ thể có vết xây sát ở ngoài da do tiếp xúc với các chất thải của động vật ốm hoặc khi làm thịt các động vật chết vì bệnh than. Ngoài ra còn gặp trong các trường hợp nhiễm khuẩn do chưa nấu chín thức ăn hoặc hít phải vi khuẩn từ bệnh nhân mắc

bệnh thể phối hợp. Đường lây bệnh than chủ yếu ở người qua da khoảng 94-95%, ngoài ra còn mắc bệnh qua ăn uống, hô hấp.

- Miễn dịch: người đã khỏi bệnh than có miễn dịch lâu dài, rất hiếm khi bị lại.

+ *Vi khuẩn than gây bệnh cho động vật:* bệnh nhiệt thán là bệnh của các loài động vật ăn cỏ. Hay gặp nhất ở cừu sau đó đến trâu, bò, ngựa... Các súc vật chết là do nhiễm khuẩn huyết, ngoài ra những loại động vật trên còn bị nhiễm vi khuẩn than do ruồi, muỗi đốt.

4.4.5 Chẩn đoán bệnh than

Chẩn đoán bệnh trực tiếp bằng cách soi trực tiếp bệnh phẩm qua nhuộm Gram, quan sát dưới kính hiển vi quang học. Nuôi cấy bệnh phẩm trên môi trường nuôi cấy thông thường, rồi quan sát khuẩn lạc cũng như thử các phản ứng sinh hóa học, cũng có thể thí nghiệm trên chuột. Nếu trong vòng 24 - 72 giờ chuột chết là trực khuẩn than. Hoặc có thể chẩn đoán gián tiếp qua cách xác định chất kháng dị ứng, ở bệnh nhân nhiễm trực khuẩn than, nếu có kháng thể kháng lại chất gây dị ứng thì có trực khuẩn than.

4.4.6 Phòng bệnh và điều trị

Cần phát hiện sớm các động vật bị bệnh than để có biện pháp xử lý kịp thời. Không ăn động vật đã bị bệnh than.

Phòng bệnh than bằng vacxin, tiêm vacxin sống của *B. anthacis* đã giảm độc lực không còn khả năng sinh vỏ.

Điều trị bệnh than bằng một số loại kháng sinh như penicillin, streptomycin hoặc kết hợp một số loại kháng sinh thì kết quả điều trị sẽ tốt hơn.

4.5 *Pseudomonas*

Nhóm vi khuẩn này tập trung bao gồm những vi khuẩn Gram âm có khả năng sinh ra sắc tố màu xanh lá cây, màu nâu đỏ. Vi khuẩn gây bệnh cho người thường có hai loại là *P. aeruginosa* và *P. pseudomalley.*

Các loại còn lại là những vi khuẩn sống trong đất, nước, thường là các vi khuẩn gây bệnh cho thực vật, hoặc không gây bệnh như *Pseudomonas fluorescens,* vi khuẩn này không gây bệnh.

a. Trực trùng mủ xanh (Pseudomonas aeruginosa)

+ *Đặc điểm chung:* Đây là loài vi khuẩn thường nhiễm vào vật chủ qua các vết thương, vết bỏng. Vi khuẩn này đã kháng lại nhiều loại kháng sinh. *P. aeruginosa* là vi khuẩn có tế bào hình que mỏng. Tế bào có kích thước 1,5 × 3 μm đôi khi còn tồn tại ở dạng hình cầu và hình sợi. Đây là loại vi khuẩn Gram âm. chuyển động bằng tiên mao một chùm ở cực, không có bào tử và không có vỏ nhầy, phát triển tốt ở môi trường thạch thường, môi trường kiềm. Đây là loại vi khuẩn hiếu khí. Đặc biệt, trên môi trường thạch tạo khuẩn lạc lớn tròn nhưng không trong, có mầu xanh lá cây sau đó chuyển thành mầu nâu. Nếu trong môi trường dịch thể, vi khuẩn làm môi trường có mùi thối nặng và tạo thành màng trên bề mặt sau đó tạo thành các hạt lắng xuống đáy, làm môi trường hóa kiềm nhanh. Ở môi trường thạch máu, vi khuẩn có khả năng phân hủy máu, có những chủng gây thối do nó sản sinh ra trimethylamin nhưng cũng có những chủng sinh mùi thơm như mùi dâu đất, hoa nhài khi tế bào còn non, nếu những chủng này già thì lại có mùi khai. Chúng có khả năng tạo thành enzim catalaza, oxydaza, cytocromoxydaza, chúng khử nitrat thành nitrit và tạo thành khí nitơ, tạo thành nhiều protein và dịch hóa gelatin, có khả năng làm đông huyết tương và đông sữa. Đặc biệt là khi phân hủy glucoza không tạo thành khí, không sinh indol và không sinh H_2S.

Tính chất rất đặc trưng của trực khuẩn mủ xanh là sinh sắc tố màu xanh và có mùi thơm, có hai loại sắc tố pyocyanin và pyovendins. Pyocyanin là sắc tố màu xanh lá cây làm cho môi trường và khuẩn lạc của vi khuẩn này khi nuôi cấy có màu xanh nên ta dễ nhận ra. nó có tên "trực khuẩn mủ xanh" vì đã có sắc tố biến mủ thành màu xanh. Đây cũng là một đặc điểm quan trọng để phân loại vi khuẩn này với các vi khuẩn khác.

Pyovendins là loại sắc tố huỳnh quang, khi chiếu tia cực tím ở bước sóng nhất định chúng sẽ sinh sắc tố, sắc tố này không bền nên cũng có thể bị biến mất trong khi nuôi cấy.

+ *Sức đề kháng:* Trực khuẩn mủ xanh có sức đề kháng cao với điều kiện khô và ánh sáng mặt trời, kháng nhiều loại kháng sinh và sulfamid một số chủng nhạy cảm với streptomycin. Về cấu trúc không nguyên có kháng nguyên H và kháng nguyên O. Kháng nguyên H không chịu nhiệt và là kháng nguyên lông.

Kháng nguyên O là kháng nguyên có khả năng chịu nhiệt, bản chất hóa học là lipopolysaccharid.

+ *Khả năng gây bệnh:* Vi khuẩn này phong phú trong đất, trong nước, trong phân người và gia cầm. Vi khuẩn này gây bệnh cơ hội khi cơ thể bị suy giảm hệ thống miễn dịch.

Trực khuẩn mủ xanh thường nhiễm và xâm nhập vào cơ thể qua các vết thương hở đặc biệt ở chỗ bik bỏng tạo mủ xanh, sau đó vi khuẩn đi vào các cơ quan bên trong cơ thể gây nên viêm phế quản , viêm màng não, viêm đường tiết niệu, viêm tai giữa, nhiễm khuẩn huyết...) khi sức đề kháng của cơ thể yếu.

+ *Chẩn đoán*

Lấy mẫu bệnh phẩm từ các ổ nhiễm có thể lấy mủ ở chỗ vết thương hoặc dịch màng phổi, cấy vào môi trường nuôi cấy, chọn các khuẩn lạc màu xanh, nhuộm Gram, soi kính và thử một số phản ứng sinh hóa xác định vi khuẩn.

+ *Điều trị bệnh*

Trực khuẩn mủ xanh đã kháng lại nhiều loại thuốc kháng sinh nên dùng kháng sinh thông dụng như: penicillin, ampicillin, tetracyclin không có ý nghĩa. Vì vậy phải dùng một số kháng sinh khác như cephalosporin thế hệ 3 sẽ có tác dụng tốt hơn trong chống trực khuẩn mủ xanh.

b. Pseudomonas pseudomallei (vi khuẩn Whitmore)

Lần đầu tiên Whitmore phân lập được loài vi khuẩn này trên bệnh nhân nghiện vào năm 1912. Đến nay đã định được tên khoa học là *Pseudomonas pseudomallei*.

+ Đặc điểm sinh học:

Pseudomonas pseudomallei là vi khuẩn Gram âm, có khả năng chuyển động nhờ tiên mao, thường có 1-4 tiên mao, kích thước tế bào 2,6 μm. Là trực khuẩn hình que ngắn, sinh trưởng tốt ở môi trường thạch thường, nhiệt độ thích hợp nhất cho sự phát triển là 37°C. Khi sinh trưởng và phát triển trên môi trường thạch tạo khuẩn lạc nhẵn trong, óng ánh hoặc đục nhưng sau 48 giờ khuẩn lạc lại trở nên xù xì dạng R, có khi khuẩn lạc lại mọc lan kết lại với nhau thành từng đám. Đặc biệt, nếu ở môi trường dịch thể vi khuẩn mọc làm đục môi trường nhanh và tạo váng. Vi khuẩn này không sinh sắc tố, có phản ứng dương tính với oxydaza và catalaza. Có khả năng lên men nhiều loại đường nhưng không sinh khí, làm dịch hóa gelatin, làm đông huyết tương, không có khả năng sinh *indol*.

- Sức đề kháng: *Pseudomonas pseudomallei* ở trong đất thì tồn tại rất lâu, với nhiệt độ cao thì không bền vững, chết nhanh ở 60°C, nhạy cảm với tia cực tím, với một số hóa chất. Vi khuẩn nhạy cảm với nhiều loại kháng sinh như chloramphenicol, tetraciclin, gentamycin, nhưng không nhạy cảm với penicillin.

- *Kháng nguyên:* có nhiều loại như kháng nguyên O, kháng nguyên H, kháng nguyên K, kháng nguyên M.

+ Khả năng gây bệnh:

Vi khuẩn này xâm nhập qua da, niêm mạc, đường tiêu hóa, đường hô hấp. Do tiếp xúc hoặc ăn phải thịt động vật mắc bệnh, lây nhiễm từ người này sang người khác. Bệnh thường biểu hiện sốt cao, khó thở, loạn nhịp tim, tăng bạch cầu, độ loãng máu cao. Thường vi khuẩn gây nhiễm trùng da rồi vào máu, vào các cơ quan bên trong như phổi, cơ quan tiêu hóa và gây mưng mủ ở trong. Nếu để nhiễm trùng máu thì tỷ lệ chết rất cao (tới 95%), cũng có khi có triệu chứng đi ngoài hoặc phát ban, thể nhẹ thường chỉ tổn thương ở da. Bệnh này xuất hiện ở Mỹ và một số nước. Ở Việt Nam cũng xuất hiện bệnh này và đã phân lập được từ năm 1947.

- *Chẩn đoán bệnh:* phân lập vi khuẩn này từ các bệnh phẩm như nước tiểu, máu, mủ, đờm... Các bệnh phẩm được nuôi cấy trên môi

trường thạch máu và nhuộm tiêu bản để soi trên kính, hoặc tiêm trên chuột thí nghiệm... để xác định bệnh.

- *Điều trị:* bằng kháng sinh chloramphenicol, tetracyclin... hoặc cách ly người bị bệnh.

Câu hỏi kiểm tra

1. Tầm quan trọng của *Staphylococcus aureus?*
2. Khi nào thì một số vi sinh vật ngoài da xâm nhập vào da và gây bệnh?
3. Những chất do *Staphylococcus* sinh ra là những chất có tác hại như thế nào?
4. *Clortridium tetani* là vi khuẩn gây bệnh uốn ván có những dấu hiệu gì? có cách nào để điều trị khi đã mắc bệnh uốn ván?
5. Tại sao người ta lại dùng *Bacillus anthracis* trong chiến tranh sinh học?
6. Cơ chế tác động của vi khuẩn than đối với cơ thể vật chủ? Cách điều trị khi mắc bệnh than?
7. Quá trình xâm nhập của trực khuẩn mủ xanh *P. aeruginosa?* cách điều trị?
8. Hãy nêu tên các loài nấm gây bệnh ngoài da đối với con người?

Chương 5

VI SINH VẬT XÂM NHẬP QUA ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ NHÓM VI KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT

Sau khi học xong chương này anh, chị sẽ hiểu được:

1. Một số vi sinh vật xâm nhập qua đường tiêu hóa theo con đường thức ăn vào các cơ quan, gây viêm nhiễm cơ quan tiêu hóa và các cơ quan khác.

   + *Clostridium perfringens, C. botulinum* gây ngộ độc thức ăn.

   + *Vibrio cholerae* gây bệnh tả.

2. Nhóm vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae* trong đó có một số vi khuẩn có ý nghĩa nhất sẽ được đề cập tới trong chương này.

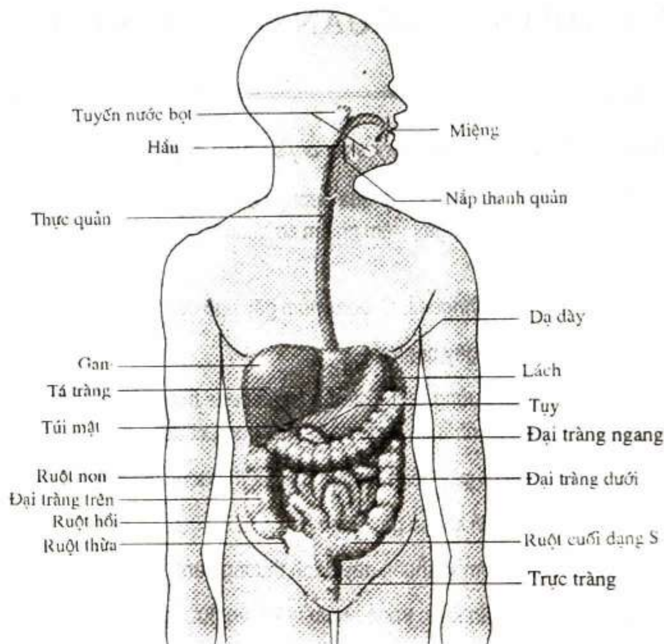
   + *Escherichia coli* gây bệnh đường ruột, viêm đường tiết niệu.

   + *Shigella* nhóm vi khuẩn gây bệnh ly.

   + *Salmonella* nhóm vi khuẩn gây bệnh thương hàn.

   và một số vi khuẩn khác trong nhóm vi khuẩn đường ruột còn gây nên một số bệnh như: viêm đường hô hấp, viêm thận... Đặc biệt có vi khuẩn *Clostridium defficile* gây viêm ruột, viêm dạ dày và gây ung thư đại tràng; *Helicobacter pylori* gây viêm và ung thư dạ dày.

Cơ quan tiêu hóa là cơ quan có thể đón nhận nhiều vi sinh vật lọt vào theo đường tiêu hóa rồi vào các cơ quan khác của cơ thể. Chúng có thể gây bệnh cho cơ quan tiêu hóa và một số cơ quan khác. Đó là các vi khuẩn, vi rút, nấm mốc, nấm men và kể cả các nguyên sinh động vật khác. Song hệ tiêu hóa của mỗi người đều có cơ chế bảo vệ để ức chế hoạt động của các vi sinh vật hoặc bị tiêu diệt. Nhưng cũng có những vi sinh vật vẫn vào được cơ thể người và gây bệnh, có khi rất nguy hiểm.



Hình 4. **Cấu tạo hệ tiêu hóa**

Các vi khuẩn theo đường thức ăn vào cơ thể gây nên bệnh viêm đại tràng, đau dạ dày và các bệnh đường tiêu hóa khác. Nhất là ở các nước mà vấn đề vệ sinh ăn uống còn bị hạn chế. Đặc biệt, ở trẻ em từ 1-5 tuổi có khoảng 5 triệu trẻ em chết về bệnh đường ruột do vi sinh vật hoạt động sinh ra như đi ngoài cấp tính, bệnh tả, ngộ độc thức ăn

do vi khuẩn gây nên. Hay nói một cách khác thức ăn bị nhiễm độc do vi sinh vật. Thức ăn bị nhiễm độc tố của các vi sinh vật được đưa vào cơ thể, nó tác động lên thành ruột, làm tổn thương thành ruột và các cơ quan khác như làm tổn thương các tế bào gan... Đặc biệt có một số vi khuẩn hay gặp trong nhiễm độc thức ăn qua đường tiêu hóa.

5.1 Đặc điểm sinh học và phân loại của nhóm vi khuẩn đường ruột (*Enterobacteriaceae*)

Đây là nhóm vi khuẩn lớn gồm các vi khuẩn Gram âm hình que, không có bào tử. Hàng loạt chủng vi khuẩn thuộc nhóm này tạo thành những vi khuẩn tự nhiên, sống bình thường trong ruột và đường hô hấp trên của động vật bậc cao và người. Một số loại xuất hiện cả ở thực vật và trong đất. Trong họ này có một số chủng vi khuẩn gây bệnh đường tiêu hóa đối với người nhưng cũng có thể làm sưng, viêm các cơ quan khác của cơ thể và cũng có khi không gây bệnh.

A. Đặc điểm chung

Các vi khuẩn đường ruột là những trực khuẩn có kích thước trung bình 2- 4 μm, có nhiều loại hình dạng khác nhau, có khi có dạng hình que thẳng, có khi uốn cong, đôi khi có cả hình sợi. *Klebsiella* tạo thành hình que ngắn và dầy. Không có bào tử nhưng một số tạo thành vỏ nhầy. Phần lớn nhóm vi khuẩn này có khả năng chuyển động nhờ các chu mao (peritricha). Trong khi đó *Shigella* và *Klebsiella* không có khả năng chuyển động. Có chủng sống trong điều kiện kị khí hoặc hiếu khí, chúng có khả năng lên men đường. Phân biệt và xác định chúng bằng phản ứng sinh hóa học. Nhóm vi khuẩn này gây nên hàng loạt bệnh đối với người và động vật như: viêm ruột, viêm dạ dày, viêm đường hô hấp. Trong nhóm này có một số vi khuẩn gây viêm đường tiêu hóa ở người và có thể gây viêm một số cơ quan khác trong cơ thể. Ngoài ra chúng còn gây bệnh cho một số động vật, côn trùng và thực vật, sẽ được nêu ở phần sau.

B. Sự sinh trưởng và phát triển của vi khuẩn đường ruột

Enterobacteriaceae là họ vi khuẩn không dễ dàng phát triển trên các môi trường có các nhân tố phát triển. Chúng phát triển tốt trên môi trường cơ bản là môi trường dịch thể và môi trường đặc. Trong phạm vi từ 10 – 45°C thì chúng có thể phát triển được nhưng nhiệt độ thích hợp nhất là 37°C với pH thích hợp nhất là 7,2. Chúng là những vi khuẩn kị khí tùy tiện. Ở môi trường thạch thường chúng tạo mùi thối, tạo khuẩn lạc lớn, trắng, bề mặt nhẵn, cạnh bằng phẳng.

Enterobacteriaceae có hoạt tính sinh hóa cao. Họ vi khuẩn này có khả năng lên men đường và tạo thành khí, có phản ứng khử nitrat thành nitrit. Vi khuẩn đường ruột có khả năng tạo thành indol, sinh H_2S, phân giải urê và thủy phân gelatin.

Tất cả vi khuẩn đường ruột không tạo thành bào tử và tương đối nhạy cảm với các tác nhân vật lý và hóa học. Vi khuẩn chết ở 60°C sau 30 phút và ở nhiệt độ sôi là 1-2 phút, đối với chất sát trùng vi khuẩn vẫn hoạt động tốt ở nồng độ bình thường. Ở môi trường ngoài tự nhiên lạnh vi khuẩn giữ được thời gian lâu và tương đối bền với một số thuốc nhuộm. Cho nên trong môi trường dinh dưỡng người ta có thể cho vào một số chất màu mà không ảnh hưởng tới vi khuẩn. Tính chất sinh hóa học của nhóm vi khuẩn đường ruột được chỉ ra ở bảng 9.

Salmonella có thể sinh sản tốt trong mật. Vì vậy, có hai loại vi khuẩn phát triển ngay trong túi mật dẫn tới viêm túi mật. *Shigella* là vi khuẩn lỵ cũng có thể sinh sản trong môi trường có muối mật.

Một số vi khuẩn đường ruột cũng nhạy cảm với KCN. Đây cũng là phản ứng để phân loại nhóm vi khuẩn đường ruột. Vi khuẩn đường ruột nhạy cảm với sulfamid. Sự nhạy cảm này là khác nhau đối với từng loại vi khuẩn cũng như từng loại sulfamid khác nhau. *Shigella* có tính nhạy cảm rất tốt đối với sulfaquanidin và sulfasuccidin.

Vi khuẩn đường ruột nhạy cảm với một số kháng sinh thông thường như: streptomycin, chloramphenicol... và tetracyclin nhưng chúng kháng lại với penicillin.

Bảng 9. Tính chất sinh hóa học của một số vi khuẩn đường ruột

Vi khuẩn	*Di động*	*Pheny-lalanin*	*KCN*	*Lac-toza*	*Glu-coza*	*H_2S*	*Gelatin*	*Urê*	*Indol*
Escherichia	+	-	-	+	++	-	-	-	+
Shigella	-	-	-	-	+	-	-	-	d
Salmonella	+	-	-	-	++	+	-	-	-
Arizona		-	-	d	++	+	+	-	-
Citrobacter	+	-	+	d	++	+	-	-	-
Klebsiella	-	-	+	+	++	-	-	d	-
Aerobacter	+	-	+	+	++	-	d	+	-
Hafnia	+	-	+	-	++	-	-	-	-
Serratia	+	-	+	-	d	-	+	-	-
Erwinia	+	-	+	-	++	-	+	-	-
Proteus	+								
Proprov	+	-	+	-	++	d	d	+	d

Ghi chú: +: phân tích đường không tạo khí ++: phân tích đường có tạo khí
d: tất cả các chủng không giống nhau –: không có khả năng.

Một số tác giả chia vi khuẩn đường ruột thành các họ như sau:

Escherichiae có giống: *Escherichia và Shigella.*

Salmonellae có các giống: *Salmonella, Arizona, Citrobacter.*

Klebsiellae có: *Klebsiella, Aerobacter, Hafnia, Serratia, Erwinia.*

Proteae: Proteus.

C. Cấu trúc kháng nguyên

Có ba loại kháng nguyên cơ bản:

- *Kháng nguyên vỏ (Kháng nguyên K):* Kháng nguyên vỏ nhày K là kháng nguyên bề mặt của vi khuẩn. Ngày nay đã biết trong nhóm vi khuẩn này có ít nhất là 8 loại kháng nguyên khác nhau là kháng nguyên L (*E. coli*), Vi (*S. typhi*), M (*S. paratyphi B*), S (*S. paratyphi)* A và Beta. (*Shigella*), Beta. (*E. coli*), A. (*E. coli*).

Kháng nguyên K không bị phá hủy bởi formalin và *S.paratyphi C* có sức đề kháng ở nhiệt độ khác nhau. Chỉ có kháng nguyên A và M

là có thể nhìn bằng mắt thường còn các kháng nguyên khác nhìn qua kính hiển vi. Kháng nguyên K là nguyên nhân gây nên phản ứng ngưng kết.

- *Kháng nguyên thân (Kháng nguyên O):* đây là thành phần kháng nguyên quan trọng nhất của vi khuẩn đường ruột. Nó kháng lại với nhiệt độ cao 100^0C trong 2 giờ. Trong dung dịch cồn, axit HCl kháng nguyên không hỏng mà gây nên phản ứng ngưng kết đặc biệt. Kháng nguyên O có thành phần là Polysaccharid. Kháng nguyên O và nội độc tố là kháng nguyên hoạt động quan trọng gây nên bệnh đối với vật chủ.

- *Kháng nguyên lông:* Kháng nguyên H được hình thành từ nhiều kháng nguyên với thành phần chủ yếu là nucleoprotein. Thường có ở những vi khuẩn có tiên mao, có khả năng chuyển động, kém bền vững, bị phá hủy bởi cồn nhưng không bị formalin làm hỏng, không có ý nghĩa gây bệnh.

- *Toxin:* Đa số vi khuẩn trong nhóm này không có khả năng sinh độc tố. Trường hợp duy nhất là *Shigella dysenteriae* typ 1 có khả năng sinh shigatoxin gây độc cao cho thỏ, chuột kích thích hệ thần kinh tim mạch và có khả năng tạo ra sự kháng độc tố (antitoxin). Một số loài thuộc giống *Escherichia* có khả năng sinh hemolysin và necrotoxin được coi là những nhân tố gây bệnh.

Theo các mức độ gây bệnh ở người có thể chia các nhóm vi khuẩn gây bệnh đường ruột làm 3 nhóm:

1. Vi khuẩn đường ruột gây bệnh: *Salmonella, Shigella, Arizona*.

2. Vi khuẩn đường ruột gây bệnh có điều kiện chỉ gây bệnh khi có điều kiện thuận lợi, điển hình như *Escherichia, Citrobacter, Klebsiella, Aerobacter, Hafnia* và *Proteus*.

3. Vi khuẩn đường ruột không gây bệnh, phần lớn là vi khuẩn *Escherichia, Serratia, Erwinia*.

Nhiễm vi khuẩn đường ruột theo đường ăn uống và có thể bị nhiễm do ăn phải thực phẩm đã nhiễm vi khuẩn này. Cơ thể nhiễm vi khuẩn đường ruột có thể lây qua người hay gia súc. Bị bệnh thương hàn có thể do ăn uống nên vi khuẩn từ môi trường ngoài dễ dàng được đưa vào cơ thể.

D. Phương pháp nuôi cấy cơ bản

Dùng phương pháp nuôi cấy để phân biệt và xác định nguồn gốc bệnh. Để xác định được bệnh, người ta lấy phân, máu, nước tiểu có thể cả niêm mạc miệng, chất tiết cuối cùng là thức ăn và lượng nước còn thừa của người bệnh để xét nghiệm.

- Xác định chúng từ nguồn thực phẩm hoặc từ nguồn nước, có thể xét nghiệm ruột, lá lách, tủy xương của người chết. Xét nghiệm phân là tốt nhất, dùng que tăm đã sát trùng lấy phân. Đặc biệt, nếu xét nghiệm trực trùng lỵ ta cần lấy mẫu từ phân, sau đó cho vào dung dịch sinh lý glycerin. Nguyên liệu không thể phân tích ngay thì sau khi lấy nên đưa đến phòng thí nghiệm và để trong lạnh. Máu nên để trong môi trường dịch thể hay cho vào các ống nghiệm với mật bò. Sau đó cấy trên môi trường đặc và quan sát các khuẩn lạc. Phân biệt vi khuẩn bằng các phản ứng sinh hóa học.

- Xét nghiệm phân: tùy theo nguyên liệu bị nhiễm các bệnh như thế nào mà sử dụng các môi trường khác nhau để xác định từng loại vi khuẩn có mặt trong bệnh phẩm.

1. Trên môi trường lactoza: là môi trường thạch thuận lợi cho tất cả các vi khuẩn đường ruột. Phân biệt vi khuẩn gây bệnh và vi khuẩn không gây bệnh. Vi khuẩn gây bệnh không phân hủy lactoza, mọc trên môi trường không có mầu hay nói cách khác môi trường thạch thuận lợi đối với một số vi khuẩn lỵ sinh trưởng và phát triển.

2. Thạch DCL (Deoxycholate Citrat Lactose) là môi trường đặc biệt đối với vi khuẩn thương hàn và lỵ.

3. Môi trường thạch Wilson Blair, môi trường này ức chế sự phát triển của các vi khuẩn đường ruột không gây bệnh nhưng lại là một môi trường chọn lọc cho *Salmonella* sinh trưởng và phát triển.

4. Môi trường dịch thể và thường là môi trường tăng sinh cho *Salmonella* (Môi trường Kauffmann với mật, Tetrathionat natri).

Tìm kháng thể đặc hiệu ở huyết thanh người bệnh bằng phản ứng thông thường nhất là phản ứng Widal. Phản ứng này phát hiện được kháng nguyên O, kháng nguyên H và tạo phản ứng ngưng kết của kháng nguyên.

Thí nghiệm gây bệnh: Tùy theo từng chủng vi khuẩn mà người ta thí nghiệm trên những động vật khác nhau để xác định từng loại vi khuẩn.

Theo Bergey (1984) chia nhóm vi khuẩn này ra 13 giống chính.

1. *Escherichia.*
2. *Shigella*
3. *Edwardiella.*
4. *Citrobacter.*
5. *Salmonella.*
6. *Klebsiella.*
7. *Enterobacter.*
8. *Serratia.*
9. *Proteus*
10. *Providencia.*
11. *Morganella.*
12. *Yersinia.*
13. *Erwinia.*

Trong số các giống vi khuẩn trên chúng tôi giới thiệu một số chủng vi khuẩn có ý nghĩa nhất, đại diện chung cho nhóm vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae.*

5.1.1 Vi khuẩn đường ruột gây bệnh thương hàn (*Salmonella)*

Salmonella được Salmon phát hiện và phân lập ở Mỹ vào năm 1885, nhưng trước đó năm 1880 Grafky quan sát được bệnh thương hàn từ hạch của bệnh nhân chết, ông là người phân lập và định tên vi khuẩn thương hàn *S. typhi* vào năm 1884. Loại trực khuẩn này là mầm bệnh gây dịch tả ở lợn. Qua nghiên cứu của nhiều tác giả nên vi khuẩn ngày càng được làm sáng tỏ. Năm 1914-1918 Visent là người tìm ra vacxin phòng bệnh và đến năm 1948 thì kháng sinh được dùng để điều trị bệnh tả có hiệu quả. Bệnh thương hàn là bệnh truyền nhiễm nguy hiểm, xuất hiện ở nhiều nước trên thế giới. Cho đến nay người ta phát hiện ra 1500 loại *Salmonella* khác nhau, chúng gây bệnh cho người và động vật như thương hàn, nhiễm độc thức ăn.

a. Đặc điểm sinh học của Salmonella

Salmonella là giống vi khuẩn hiếu khí không bắt buộc phát triển tốt ở nhiệt độ 37^{0}C trên môi trường nuôi cấy thông thường, pH thích hợp nhất là 7,6. Ở môi trường dịch thể làm đục nhanh môi trường trong thời gian ngắn. Ở môi trường phát triển tạo thành khuẩn lạc tròn, trắng, lồi, trong, đường kính 1 - 1,5μm. Ở giữa khuẩn lạc thường đục hơn xung quanh. Tuy nhiên có một số loài phải nuôi cấy trên môi trường đặc biệt.

+ *Salmonella* có khả năng lên men đường glucoza, sinh H_2S trừ (*S. paratyphi A)*, sinh hơi (trừ *S. typhi* không sinh hơi). *Salmonella* có khả năng di động, không sinh indol và không có phản ứng ureaza.

+ Vi khuẩn này có khả năng tồn tại ở nước, trong phân bệnh nhân tới vài tháng, trong nước đá tồn tại 2-3 tháng, trong nước thường vài tuần. Chúng chết nhanh ở nhiệt độ cao, ở 50^{0}C trong 1 giờ, 60^{0}C trong 20 phút, 100^{0}C trong 5 phút. *Salmonella* nhạy cảm với một số chất sát trùng nhưng với một số thuốc nhuộm thì lại kháng được các loại thuốc nhuộm như: tím kết tinh, lục malachit, và muối mật...

b. Kháng nguyên của Salmonella

Salmonella chứa 3 loại kháng nguyên, ngày nay ta biết được các yếu tố này nên đã giúp cho việc xác định nhóm *Salmonella* riêng biệt.

+ *Kháng nguyên O* là kháng nguyên thân ở vách tế bào vi khuẩn, bản chất là lipopolysaccharid. Có tính kháng nguyên mạnh và đặc hiệu, đây cũng chính là nội độc tố của *Salmonella*. Kháng nguyên O của các chủng rất khác nhau.

+ *Kháng nguyên H* là kháng nguyên lông của vi khuẩn, có bản chất là một protein kém chịu nhiệt, dễ bị phá hủy bởi cồn, nhưng chịu được formalin 5%.

Hai kháng nguyên trên có khả năng kích thích cơ thể hình thành kháng thể nên chúng được dùng trong chẩn đoán xét nghiệm huyết thanh của phương pháp Widal.

+ *Kháng nguyên Vi* là kháng nguyên bề mặt của vi khuẩn, chúng bao bọc bề ngoài kháng nguyên O. Vì vậy, chúng cản trở quá trình thực bào và ngăn chặn hoạt động của bổ thể. Ở những chủng mà kháng nguyên Vi phát triển, nó thường ức chế quá trình ngưng kết của kháng nguyên O. Có hai chủng có kháng nguyên Vi là S. *typhi* và *S. paratyphi* C.

c. Khả năng gây bệnh của Salmonella

Sau khi vi khuẩn theo đường ăn uống vào bên trong cơ thể qua dạ dày rồi vào ruột non, qua các niêm mạc ruột, tới các hạch bạch huyết mạc treo thì dừng lại và phát triển ở đây. Ở hạch bạch huyết, một số vi khuẩn bị phá vỡ giải phóng nội độc tố. Các độc tố này kích thích hệ thần kinh gây sốt hoặc bị đầy hơi đi lỏng, làm sưng loét hoặc hoại tử các mảng peyer dẫn đến chảy máu ruột hoặc làm thủng ruột. Từ hạch này, một số vi khuẩn có thể vào máu rồi đi đến các cơ quan bên trong như gan, lách và các tổ chức khác. Các nội độc tố vi khuẩn được giải phóng ra ngoài, một số vi khuẩn theo phân ra ngoài. Có khi vi khuẩn theo đường nước tiểu ra ngoài. Các vi khuẩn này có thể cư trú lâu trong phân hoặc trong các cơ quan 6 tháng hoặc từ 5 đến 6 năm.

Một số *Salmonella* gây bệnh như:

+ *S. typhi* gây bệnh thương hàn cho người.

+ *S. paratyphi* A gây bệnh thương hàn cho người.

+ *S. paratyphi* B gây bệnh thương hàn cho người và động vật, thường thấy ở một số nước châu Âu.

+ *S. paratyphi* C gây bệnh thương hàn, nhiễm khuẩn đường huyết, viêm dạ dày, ruột hay có ở các nước Đông Nam Á.

+ *S. typhimurium* và *S. enteritidis* gây bệnh cho người và động vật ở hầu hết các nước trên thế giới. Hai loài này gây nhiễm độc vào thức ăn.

+ *S. suis* gây nhiễm trùng huyết.

Bệnh thương hàn là loại bệnh nặng nhất do *Salmonella* gây nên cho người do *S. typhi* có cấu trúc kháng nguyên O.

d. Chẩn đoán bệnh

+ Lấy máu của bệnh nhân nghi là bị bệnh thương hàn xét nghiệm ngay ở tuần đầu của bệnh. Bệnh phẩm lấy để xét nghiệm là phân thường lấy từ tuần thứ hai trở đi.

+ Thử phản ứng huyết thanh, phản ứng Widal, phương pháp xác định hiệu giá riêng rẽ của ngưng kết tố O và H.

• ***Salmonella typhi*** là vi khuẩn gây bệnh thương hàn có ý nghĩa nhất.

- *S. typhi* có ái lực đối với các hệ thống lympho và lưới nội chất. Đầu tiên bị nhiễm vi khuẩn này theo đường tiêu hóa, vi khuẩn theo thức ăn vào dạ dày, ruột và sinh sản ở ruột. Tuần đầu tiên là nhiễm bệnh loại sơ cấp, đi qua các hạch bạch huyết vào trong đến gan, lá lách, tủy xương và cả da. Tại đây xuất hiện các mụn nhỏ dạng phát ban. Đến tuần thứ 2, giai đoạn này vi khuẩn xâm nhập vào các đường ống ruột và làm sưng loét hay hoại tử ruột, có thể làm chảy máu ruột, làm thủng thành ruột trong khi đào thải các thành phần hoại tử ruột và dẫn đến có nhiều vết loét ruột. Cuối cùng, vi khuẩn giải phóng ra nội độc tố gây nên sốt, đau đầu, nhịp tim chậm lại mạch đập tăng. Trong giai đoạn thứ cấp có thể xuất hiện hàng loạt triệu chứng ở các cơ quan như viêm phổi, viêm túi mật, viêm xương. Vi khuẩn đào thải ra ngoài theo đường phân trong thời gian bị mắc bệnh từ 2-3 tuần. Vi khuẩn đào thải ra ngoài có thể theo phân và nước tiểu, thời gian kéo dài đến 6 tháng hay lâu hơn nữa. Nguồn nhiễm chủ yếu từ người ốm hay có mối quan hệ với người bị bệnh qua đường nước bẩn bị nhiễm, sữa hoặc các thực phẩm khác.

Xác định bệnh: Phân lập vi khuẩn thương hàn từ máu hay phân, cấy vào môi trường đặc biệt cho vi khuẩn phát triển, nếu có vi khuẩn mọc là xác định được bệnh. Cũng có thể chẩn đoán bằng các phản ứng huyết thanh.

• ***S. paratyphi A, B, C***

Các vi khuẩn này nhiễm vào người bằng con đường thức ăn. Chúng gây nên viêm dạ dày, viêm ruột cấp ở người, ngoài ra còn gây bệnh cho một số động vật như chó, mèo, lợn, chim, gà... Khi bị nhiễm độc thức ăn do có *Salmonella* thường kéo dài từ 14- 48 giờ còn do tụ

cầu vàng *Staphylococcus aureus* là 2 - 3 giờ. Biểu hiện bệnh với các dấu hiệu như đau đầu, nôn, đi ngoài. Các bệnh do vi khuẩn này gây ra thường nhẹ hơn các vi khuẩn khác.

e. Điều trị bệnh thương hàn

Khi bị bệnh thương hàn được điều trị bằng kháng sinh chloramphenicol, nhưng hiện nay cũng đã xuất hiện tỷ lệ kháng cao với kháng sinh này nên có thể dùng cotrimoxazol có hiệu quả hơn. Phòng bệnh thương hàn hiệu quả nhất là sử dụng vacxin TAB. Đây là loại vacxin chết, 1ml chứa khoảng 1 tỷ *S. typhi,* 250 triệu *S. paratyphi* A và 250 triệu *S. paratyphi* B. Hiệu lực của vacxin này chỉ dùng trong 6 tháng.

Hiện nay có hai loại vacxin đang được dùng nhiều ở Việt Nam cũng như thế giới là vacxin Vi và vacxin uống sống giảm độc lực Typ 21a.

5.1.2 Trực khuẩn gây bệnh lỵ (*Shigella*)

Trực khuẩn lỵ được phát hiện năm 1891 nhưng đến năm 1898 mới được nghiên cứu sâu hơn, sau đó nhiều tác giả nghiên cứu xác định và đặt tên là *Shigella*. Vi khuẩn này thuộc nhóm vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae.*

a. Đặc diểm sinh học của Shigella

Vi khuẩn lỵ thuộc loại trực khuẩn Gram âm kích thước 1 - 3µm, hai đầu hơi tròn không có bào tử, không có tiên mao, kị khí tùy tiện. Chúng mọc tốt trên môi trường thạch thường. Hoạt động của phản ứng sinh hóa học của loại vi khuẩn này là ít nhất trong nhóm vi khuẩn đường ruột. Chúng không có khả năng chuyển động nhưng lên men đường glucoza, phân giải gelatin và urê, không có khả năng tạo H_2S, không tạo khí. Trực khuẩn lỵ gây bệnh lỵ và còn gây nên viêm dạ dày, viêm ruột cấp...

b. Sức đề kháng

Vi khuẩn lỵ có sức đề kháng với các tác nhân vật lý, hóa học nhưng là loài vi khuẩn kém chịu đựng hơn so với các loài khác trong

họ vi huẩn đường ruột. Chúng nhạy cảm với sự khô và chết nhanh trong phân, nước thải nhưng có sức đề kháng tốt với muối mật. Ở nhiệt độ 100°C chết sau 2 phút, trong nước chúng sống được vài tháng, trong sữa sống được vài tuần.

c. Cấu trúc kháng nguyên

Vì không có khả năng chuyển động nên *Shigella* không có kháng nguyên H. Căn cứ vào cấu trúc kháng nguyên và tính chất sinh hóa, người ta chia chúng thành 4 nhóm:

Nhóm A: *S. dysenteriae* gồm 12 typ huyết thanh.

Nhóm B: *S. flexneri* gồm 6 typ huyết thanh và 2 varian X, 4.

Nhóm C: *S. boydii* có 18 typ huyết thanh.

Nhóm D: *S. sonnei* chỉ có 1 typ huyết thanh, ngoài ra còn có kháng nguyên K.

d. Mức độ gây bệnh

Shigella có nội độc tố endotoxin, riêng *S. shiga* và *S. smitzii* có ngoại độc tố. Ngoại độc tố này có tác dụng đối với thần kinh trung ương nên sau khi vào niêm mạc đại tràng, chúng có thể gây viêm màng não làm cho bệnh nhân có thể hôn mê gây tử vong. Chúng gây bệnh cho người và động vật, gây nên tình trạng giống như nhầy mũi, có máu trong phân. Đầu tiên vi khuẩn này xâm nhập vào cơ thể qua đường tiêu hóa, sau đó đi vào ruột non, ruột già. Ở đây chúng sinh sản và gây nên sự thay đổi nhiều nhất. Vi khuẩn sinh ra ngoại độc tố là do *S. dysenteriae* typ 1 gây bệnh nhiều là chủng *S. sonnei* và *S. flexneri*. Những chủng này gây bệnh cho trẻ em và người già ở những nơi điều kiện sống bẩn, không vệ sinh. Bệnh lỵ là bệnh đi lỏng có kèm theo dịch nhầy và mùi thối. Nếu bệnh nặng trong phân có nhiều máu và dịch nhầy. Bệnh lỵ xuất hiện có thể gây viêm ruột mãn tính, tạo thành các cisty và những sẹo nhỏ trong ruột. Bệnh này xuất hiện nhiều ở vùng nhiệt đới và phụ thuộc vào điều kiện sống của người dân, môi trường xung quanh. Nguồn lây nhiễm chính là từ người bệnh sang người lành, do tay bẩn, thực phẩm nhiễm bệnh hoặc do ruồi đậu vào sữa, hoa quả... nên khi ăn phải sẽ mắc bệnh lỵ.

5.1.3 *Escherichia*

Là giống vi khuẩn đường ruột sống bình thường trong ruột như hệ vi khuẩn chí, chúng có khả năng phân giải nhanh lactoza tạo thành indol và không tạo thành H_2S. Quan trọng là *E. coli* được phát hiện vào năm 1885 và được nghiên cứu một cách chi tiết vào năm 1886. *E. coli* là trực khuẩn Gram âm, tế bào có hình que ngắn, kích thước dài từ 1 - 4µm, rộng 0,4 - 0,7µm thường đứng riêng lẻ hay từng đôi hoặc từng chuỗi ngắn, có chu mao nên có khả năng chuyển động, không có bào tử. Nuôi cấy trên môi trường thạch thường trong điều kiện kị khí hay hiếu khí tùy tiện. Phát triển tốt ở nhiệt độ 30°C, pH thích hợp 7 - 7,2, ở môi trường dịch thể vi khuẩn phát triển làm đục môi trường nhanh và có thể tạo cặn ở đáy.

+ Khả năng tồn tại: Vi khuẩn này có thể tồn tại lâu ở nơi có độ ẩm và nước cho nên có thể coi là vi khuẩn chỉ thị về độ nước sạch hay không sạch. Nó nhạy cảm với một số màu và muối mật hơn là các vi khuẩn đường ruột khác.

+ Cấu trúc kháng nguyên: E. coli có cả 3 loại kháng nguyên O, H và K. Tính chất của các kháng nguyên này rất khác nhau.

- *Kháng nguyên O:* có khoảng 150 yếu tố khác nhau và huyết thanh. Kháng nguyên này có khả năng chịu nhiệt.

- *Kháng nguyên H:* có 40 typ và là kháng nguyên không chịu nhiệt.

- *Kháng nguyên K*: gồm có kháng nguyên L và B không chịu nhiệt, kháng nguyên A và M chịu nhiệt tới 120°C.

E. coli có nội độc tố (endotoxin) gây độc cao đối với chuột. Một số chủng vi khuẩn đã được chứng minh là có hemolysin và endotoxin. Nó có thể gây bệnh và được coi là vi khuẩn cơ hội, có thể đi đến các cơ quan hay hệ thống tiêu hóa vi khuẩn này còn gây nên viêm đường tiết niệu, ống mật. Ở người cũng có thể gây viêm phổi, màng não, đặc biệt gây đi ỉa lỏng ở trẻ em. Vì vậy người ta chia *E. coli* theo tính chất gây bệnh như: *E. coli* gây bệnh đường ruột, *E. coli* xâm nhập đường ruột, *E. coli* gây độc tố cho ruột, *E. coli* gây chảy máu đường ruột. *E. coli* gây bám dính thành ruột. Cách điều trị bệnh do *E. coli* gây nên cũng gặp nhiều khó khăn vì *E. coli* kháng lại nhiều loại kháng sinh

nên phải chọn kháng sinh khi điều trị cho thích hợp với từng loại bệnh mà *E. coli* gây nên.

5.1.4 *Serratia*

Giống vi khuẩn này có nhiều loại như *Serratia liquefaciens, Serratia phymatica, Serratia forticola, Serratia ficaria, Serratia marcescens.* Tế bào vi khuẩn hình que, *Serratia* là vi khuẩn Gram âm. *Serratia marcescens* được phân lập năm 1823. Vi khuẩn loại này có khả năng sinh sắc tố màu đỏ prodigiocin. Các chủng này thường có mặt trong đất, trong không khí là những vi khuẩn gây bệnh cơ hội. Vi khuẩn *Serratia* thường gây viêm đường hô hấp, đường tiết niệu và nhiễm trùng máu. Nó có thể xâm nhập vào cơ thể do các tổn thương hay sau khi phẫu thuật, có khả năng kháng nhiều loại thuốc kháng sinh, tuy nhiên vẫn có kháng sinh có hiệu quả nhất là Kanamycin.

5.1.5 Vi khuẩn dịch hạch (*Yersinia pestis*)

Loài vi khuẩn này do Yersin phân lập được vào năm 1894 sau vụ dịch lớn gọi là bệnh dịch hạch. Vi khuẩn dịch hạch là vi khuẩn Gram âm, tế bào hình que, có kích thước dài 1,5 - 2μm, rộng 0,5 - 0,7μm. Không có khả năng di động và không có bào tử, tế bào có thể xếp riêng rẽ hay từng chuỗi dài, vi khuẩn có vỏ, phát triển trong điều kiện kị khí hoặc hiếu khí, nhiệt độ thích hợp nhất là từ 28 - 37°C, pH thích hợp 7,2 - 7,4. Nuôi cấy vi khuẩn này trong môi trường dịch thể sau 48 giờ có thể tạo màng mỏng, nếu trong môi trường đặc mọc khuẩn lạc rất nhỏ, tròn bóng ướt, có khi kết dích với nhau tạo thành lớp màu hồng nhạt ở giữa màu đỏ. Khi nuôi cấy trên môi trường thạch máu sau 24 giờ ở nhiệt độ 37°C xuất hiện khuẩn lạc nhỏ, tròn, bóng và trong, nếu để lâu thì có màu xám.

Vi khuẩn này gây bệnh đối với một số loài động vật như chuột, qua bọ chét ký sinh trên chuột rồi từ chuột lây sang người. Bệnh này dễ phát triển thành dịch lớn.

+ *Phản ứng sinh hóa:* Lên men một số loại đường (trừ lactoza, manit, sacharoza) không sinh khí, không sinh indol, không phân giải urê.

+ *Sức đề kháng:* Ở nhiệt độ sôi vi khuẩn chết nhanh, nhạy cảm với các loại thuốc sát trùng, thuốc kháng sinh nhưng kháng lại penicillin.

+ *Cấu trúc kháng nguyên:* Kháng nguyên của vi khuẩn dịch hạch có nhiều loại và rất phức tạp. Người ta biết rõ là chúng có kháng nguyên thân, vỏ. Các kháng nguyên này bị nhiệt độ phân giải hoặc làm giảm độc lực.

+ *Mức độ gây bệnh:* Bệnh này hết sức nguy hiểm và có tỷ lệ tử vong cao. Vi khuẩn này có cả nội độc tố và ngoại độc tố. Các độc tố dịch hạch có tác động làm tan hồng cầu và làm đông huyết tương

- *Gây bệnh cho người:* do bọ chét ký sinh trên chuột và gây bệnh đối với chuột, rồi cắn vào người, sau đó vi khuẩn vào máu gây nên nhiễm trùng máu. Song cũng có khi mắc bệnh do tiếp xúc qua da hay niêm mạc đường hô hấp, tiêu hóa do ăn phải động vật bị bệnh chưa nấu chín. Các hạch nổi lên nhiều sau khi phát bệnh, có thể nhiễm vào máu và thường do biến chứng các thể hạch nên làm cho bệnh nhân chết nhanh. Chúng thường gây nên các vụ dịch lớn.

- *Gây bệnh cho động vật:* Vi khuẩn này chủ yếu gây cho chuột đồng và chuột nhà, ngoài ra còn một số động vật khác (có tới vài trăm loài động vật) có thể mắc bệnh dịch hạch.

5.2 Vi khuẩn xâm nhập qua đường tiêu hóa

5.2.1 *Clostridium perfringens*

C. perfringens là một chủng vi khuẩn gây nhiễm độc thức ăn được Welchia và Nutal phân lập năm 1892 tế bào, Gram dương hình que thẳng, ngắn, hai đầu tròn. Trong có kích thước 0,82 × 4-8 µm, không có tiên mao, không có khả năng chuyển động, có vỏ, có bào tử nội bào, phát triển thích hợp ở 37°C, pH = 7,6 kị khí bắt buộc, thường có mặt ở trong đất, có khả năng sinh độc tố. Độc tố này có thể làm chết người hoặc động vật. Trên môi trường đặc, khuẩn lạc của vi khuẩn thường tròn nhẵn, ướt, ở môi trường thạch đứng khuẩn lạc có hình bầu dục, khi nuôi cấy trên môi trường thạch máu có vòng tan máu.

a. Các phản ứng sinh hóa học

Ngoài *C. perfringens* còn có các chủng vi khuẩn thuộc *Clotridium* có khả năng lên men và sinh khí khi lên men đường glucoza, saccaroza, mantoza, phân giải tinh bột, glycerin và có tác dụng làm đông sữa. Một số chủng cũng có khả năng gây bệnh như: *C. novgi, C. septicum, C. histolyticum.*

b. Sức đề kháng và độc tố của vi khuẩn

C. perfringens ở dạng tế bào dinh dưỡng thì những vi khuẩn này dễ bị tiêu diệt bởi các yếu tố lý hóa nhưng rất nhạy cảm với oxy, ánh sáng mặt trời và nhiệt độ cao. Vi khuẩn này chết ở nhiệt độ sôi trong 30 phút, nhưng có typ chịu được nhiệt độ 100°C trong 6 giờ. Vi khuẩn có khả năng sinh hơi, là vi khuẩn kị khí bắt buộc nên không thể phát triển được trên môi trường có oxy. Tuy vậy, bề mặt có thể tiếp xúc với oxy của khí quyển. Trong trường hợp như vậy nó có thể trở thành các thể chết (necrotis).

Độc tố: Trong môi trường nuôi cấy cho sự sinh trưởng của *Clostridium*, các bào tử có thể nảy mầm sinh trưởng và tiết các độc tố vào môi trường đất. Sự giải phóng các độc tố là kết quả của quá trình phân tán nhanh vào cơ thể ở dạng necrotis. Trong quá trình hình thành thể chết necrotis vi khuẩn cần phải có mặt hyđrat cacbon để tạo ra một số lượng lớn khí CH_4. Kết quả của sự hình thành khí CH_4 đã làm cho cơ thể vật chủ trở thành nhiễm độc, các độc tố gây độc cho máu. Độc tố này được sinh ra bởi một số nhóm vi khuẩn sinh hơi, giải phóng các chất này là lethatoxin. Người ta đã chỉ ra 12 độc tố khác nhau và chất được nghiên cứu nhiều là lecithinaza còn được gọi là alphal toxin. Lecithin là một thành phần của màng tế bào có thể bị thủy phân, kết quả là tế bào bị phân giải. Một độc tố khác cũng được sản sinh bởi nhóm này là lethatoxin và tác động lên tim làm xuất hiện bệnh tim mạch. Độc tố khác được sinh ra bởi *C. perfringens* cũng như cả nhóm vi khuẩn sinh hơi bao gồm: Colagenaza thủy phân colagen và hyaluronidaza thủy phân axit hyalurovic. Fibrinolysin làm tan nhiều sợi fibrin máu. Neuraminidaza làm chuyển hóa một số lượng lớn glycoprotein để tạo thành axit neuraminic.

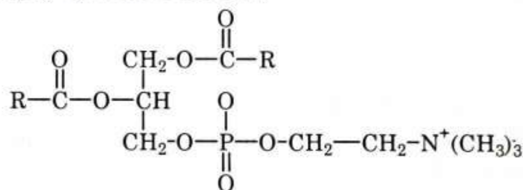
c. Khả năng gây bệnh của Clostridium perfringens

- Vi khuẩn này sinh ra ngoại độc tố, có tác động mạnh gây hoại tử các tổ chức liên kết làm nhiễm độc thần kinh và làm tan máu.

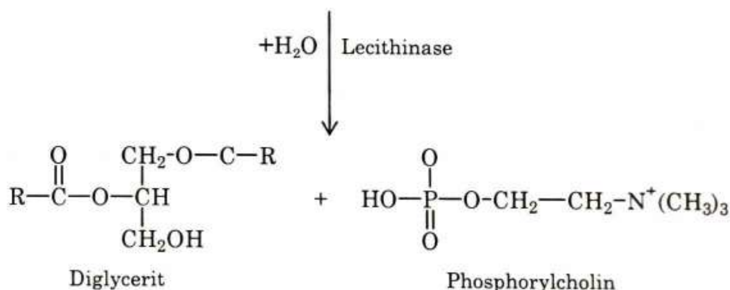
- Chúng gây bệnh cho người, thường gây bệnh hoại thư, sinh hơi ở các vết thương, kèm theo nhiễm độc toàn cơ thể có thể gây ra tử vong. Ngoài ra, chúng còn gây nên các bọc mủ trong tử cung hay trong họng khi bị nhiễm vi khuẩn này.

- Khi vi khuẩn này nhiễm vào thức ăn sẽ gây ngộ độc thức ăn trong vòng 24 giờ, gây đau bụng và đi ngoài. Typ C gây viêm ruột và làm hoại tử ruột.

Ngoài typ A gây bệnh trên cơ thể người còn một số typ khác còn gây bệnh cho động vật như chuột, thỏ. Vi khuẩn có thể gây chết nhanh các động vật theo cơ chế sau:



Lecithin (phosphatidylcholin)



d. Chẩn đoán

Lấy bệnh phẩm cấy vào môi trường trong điều kiện kị khí hoặc có thể nhuộm Gram, soi kính hiển vi để phát hiện vi khuẩn Gram

dương. Với các hình thái nêu trên có thể dùng để chẩn đoán sự có mặt của vi khuẩn này.

5.2.2 *Clostridium difficile*

C. difficile là trực khuẩn, kị khí, Gram dương, sinh bào tử, thấy ở ruột người, ngựa, dê, chó biển và nhiều động vật khác. Ngoài ra còn tìm thấy ở đất, cát, nước biển, bùn ở sàn nhà bệnh viện.

C. difficile có hai độc tố: Độc tố A là độc tố ruột (enterotoxin), độc tố B gây hoại tử tế bào (cytotoxin), cả hai độc tố kết hợp cùng gây bệnh.

a. Khả năng gây bệnh

Bệnh xảy ra ở những người điều trị dài ngày bằng các thuốc kháng sinh dùng theo đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch. Hầu hết chúng đều kháng lại các thuốc kháng sinh nên có thể đã gây ra bệnh, có thể kể đến kháng sinh là clindamycin vì thường mầm bệnh này kháng lại clindamycin. Bệnh thường xảy ra ngay trong quá trình dùng thuốc kháng sinh, nhưng có khoảng 23% trường hợp xảy ra sau 6 tuần. Đây là một bệnh viêm đại tràng xuất tiết có màng giả do tế bào biểu mô ruột già bị hoại tử bởi độc tố của *C. difficile*. Bệnh nhân đau bụng và ỉa lỏng lẫn máu nhiều, có thể gây tử vong.

Xét nghiệm phân thường không thấy mầm bệnh vi khuẩn. Nhuộm Gram thấy trong phân có nhiều bạch cầu trung tính. Nuôi cấy trên môi trường đặc biệt thì phân lập được từ phân các trực khuẩn kị khí *C. difficile* và phát hiện được độc tố của nó trên tế bào khi nuôi cấy. *C. difficile* được coi là tác nhân gây bệnh ỉa chảy ở bệnh nhân điều trị bằng kháng sinh hoặc viêm đại tràng có liên quan đến *C. difficile*.

Bệnh có thể gây ra do vi khuẩn nhiễm từ ngoài vào hoặc từ bên trong cơ thể, hoặc trong trường hợp cơ thể bị viêm nhiễm do vi khuẩn có mặt ở sàn nhà, giường bệnh nhân, hố xí, bàn nhân viên đều có thể bị ô nhiễm loại vi khuẩn này.

b. Chẩn đoán

1. Lấy phân để nuôi cấy, phân lập vi khuẩn trên môi trường thạch máu hoặc thạch đứng ở 37°C trong điều kiện kị khí. Sau 2 - 7

ngày vi khuẩn mới mọc. Các đặc điểm hình thái và sinh hóa (như lên men đường glucoza(+), lactoza(-), saccaroza(+), manit(-)) và tiếp tục nuôi tế bào tìm độc tố B.

2. Lấy máu làm phản ứng huyết thanh tìm kháng thể chống độc tố B.

c. Phòng bệnh và điều trị

- Phải chú ý đến những bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh dài ngày, những bệnh nhân bị ỉa chảy nặng.

- Phải xử lý vệ sinh tốt (sát trùng, khử trùng) nền nhà, buồng bệnh, các dụng cụ hộ lý, tránh nhiễm trùng trong bệnh viện.

Điều trị: dùng Vancomycin

5.2.3 Trực khuẩn gây ngộ độc thịt (*Clostridium botulinum*)

Năm 1896 phân lập được vi khuẩn có mặt ở thịt gây nhiễm độc thịt gọi là typ A. Những năm sau, người ta phân lập được một số chủng nữa gọi là typ B, C, D, E, F. Các typ vi khuẩn này thường gây bệnh cho người.

Vi khuẩn này thường nhiễm vào thịt, thường có ở thực phẩm đồ hộp như thịt, cá hộp, gây cho người sử dụng bị ngộ độc. Những tác hại do độc tố của vi khuẩn này sinh ra gây nên là rất nghiêm trọng.

a. Đặc điểm sinh học

+ Vi khuẩn *Clostridium botulinum* là trực khuẩn Gram dương, hai đầu hơi tròn, xếp thành từng đôi, từng cụm hay từng chùm với kích thước 0,9-1,2 × 4-8μm, có tiên mao nên có khả năng di động trong điều kiện kị khí. Vi khuẩn này phát triển tốt ở nhiệt độ 34 – 37°C, pH 7,4 - 7,6. Vi khuẩn sinh trưởng và phát triển tốt ở môi trường có CO_2, môi trường thạch đứng có khuẩn lạc nhỏ làm nứt thạch. Trên môi trường thạch máu làm tan máu tạo thành vòng. Ở môi trường dịch thể, khi vi khuẩn phát triển tạo môi trường đục và ở dưới thường có cặn. Chúng có khả năng lên men đường glucoza, fructoza, mantoza, có khả năng sinh H_2S.

+ *Clostridium botulinum* khi là tế bào dinh dưỡng thì dễ bị tiêu diệt bằng nhiệt độ và các thuốc sát trùng. Nhưng nếu tế bào có bào tử thì chúng chịu được nhiệt độ cao tới 120°C trong vài giờ. Kháng nguyên chưa được nghiên cứu nhiều, có kháng nguyên ở typ A, B. Các typ khác thường gây bệnh cho một số động vật như typ C gây bệnh cho chim, typ D gây bệnh cho ngựa.

b. Khả năng gây bệnh cho người khi nhiễm phải độc tố của vi khuẩn này

Ngoại độc tố do vi khuẩn này tiết ra là một loại độc tố mạnh nhất, chỉ cần 1g độc tố có thể giết chết 4-5 triệu người. Vì chúng không bị enzim của đường tiêu hóa phân hủy, độc tố có thể chịu được nhiệt độ 60°C trong 30 phút. Ở nhiệt độ thấp độc tố không bị bất hoạt, không bị muối và các axit phân giải. Gây bệnh cho người khi các bào tử của vi khuẩn đã nhiễm vào thức ăn trong điều kiện kị khí như: thịt, cá hộp... Ở đây vi khuẩn phát triển tốt. Khi người ta ăn phải các độc tố, vi khuẩn vào đường tiêu hóa xuống ruột non, ngấm vào máu rồi đi vào các cơ quan khác như: trung tâm thần kinh gây nên nôn, sụp mí mắt, các đồng tử mắt co giãn không đều. Người bệnh khó ăn, khó nuốt, khó nói, có thể chết nhanh chóng trong vòng 36-48 giờ. Khi bị ngộ độc như vậy phải kịp thời cấp cứu ngay bằng huyết thanh kháng độc tố hoặc dùng thuốc giải độc tố của vi khuẩn.

c. Chẩn đoán

Lấy bệnh phẩm như chất nôn, thức ăn để xác định sự có mặt của vi khuẩn. Nuôi cấy các vi khuẩn trên môi trường canh thang theo dõi sự phát triển của các vi khuẩn. Môi trường được đun sôi 100°C rồi lấy các bệnh phẩm vào, theo dõi sự sinh trưởng và phát triển của vi khuẩn. Ngoài ra có thể thí nghiệm vi khuẩn trên chuột: nếu chuột chết là có vi khuẩn ngộ độc thịt.

d. Phòng và điều trị bệnh

Cần thận trọng và vệ sinh khi ăn uống, chế biến thực phẩm sạch sẽ và đun nấu kỹ thức ăn. Nếu ăn phải thức ăn có độc tố vi khuẩn, cần phải rửa dạ dày và cho nôn hết thức ăn. Nếu có độc tố vi khuẩn,

cần tiêm huyết thanh kháng độc tố ngộ độc của vi khuẩn. Đồng thời dùng phối hợp các thuốc khác để tăng cường sức khoẻ cho bệnh nhân và chống truy tim mạch người bệnh.

5.2.4 Vi khuẩn tả (*Vibrio cholerae*)

Là vi khuẩn hiếu khí, Gram âm hình que dạng bánh mỳ cong, chuyển động được nhờ một tiên mao, không có bào tử, xuất hiện tế bào phẩy khuẩn, có ở trong nước và trong đất vi khuẩn thường gây bệnh cho người và cá. Giống *Vibrio* có ý nghĩa nhất là *Vibrio cholerae* đã được Koch tìm ra năm 1883 ở phân người mắc bệnh trong một vụ dịch tả lớn.

a. Hình thái và đặc điểm sinh học

Vibrio cholerae là chủng vi khuẩn hình que mỏng, kích thước 0,3-0,6 × 1-5μm, có chủng ưa mặn và có chủng không ưa mặn. Hình thái: vi khuẩn có cấu tạo tế bào hình que, thẳng. Vi khuẩn mọc tốt trên môi trường bình thường, giới hạn nhiệt độ tốt nhất là 14 - 42°C, thích hợp nhất là 37°C, pH thích hợp nhất là 8. Nếu nuôi cấy vi khuẩn này trên môi trường thạch chúng kiềm hóa thạch, tạo thành lớp màng mỏng. Tất cả các *Vibrio* lên men không sinh khí. Vi khuẩn tả chứa một số enzim làm dịch hóa gelatin. Vi khuẩn có khả năng khử nitrat thành nitrit và phân giải tryptophan thành indol, vi khuẩn phát triển được ở nồng độ muối cao 3% và có khả năng lên men đường glucoza, sucroza, mannoza.

b. Sức đề kháng

Vi khuẩn tả rất bền vững với nhiệt độ, sự khô, các tia xạ, các phản ứng axít và các chất sát trùng, vi khuẩn tả thường chết sau 15 phút ở 56°C. Ở trong dạ dày vi khuẩn tả chết nhanh bởi dịch mật, HNO_2 của dạ dày. Thường trong môi trường ẩm và lạnh vi khuẩn tả sống được lâu hơn. Trong nước thải tồn tại được 14 ngày, nước biển là 6 ngày, nước hồ 5 ngày. Vi khuẩn tả nhạy cảm với streptomycin, cloromycetin, aureomycin và tetramycin.

c. Mức độ gây bệnh

Ngoài tự nhiên, *V. cholerae* chỉ gây bệnh tả cho người. Nó vào cơ thể theo đường miệng vào đến dạ dày, do dịch dạ dày tiết ra nhiều làm vi khuẩn tả chết, nhưng có một số không chết đi xuống ruột non và sinh sản nhanh ở đây. Choleratoxin kích thích niêm mạc ruột tiết ra chất lỏng, xuất hiện đi ngoài, nôn mửa dữ dội. Kết quả là xuất hiện tình trạng mất nước và máu có lẫn phân, đi lỏng, phân mất mùi và có mầu hồng, hạ huyết áp. Khi có các triệu chứng trên cần được điều trị kịp thời nếu không xử lý sẽ gây tử vong thời gian 2-5 ngày. Vi khuẩn tả bài tiết ra ngoài theo đường phân.

d. Chẩn đoán

Vi khuẩn tả lây lan rất nhanh nên phải xác định nhanh để dập tắt dịch bệnh. Có thể lấy phân hoặc dịch nôn để xét nghiệm. Dùng phương pháp soi kính hiển vi để quan sát hình thái phẩy khuẩn, nếu thấy vi khuẩn chuyển động là đúng vi khuẩn tả. Cũng có thể cấy bệnh phẩm vào môi trường, nuôi ở 37°C nếu vi khuẩn mọc thành váng cũng có thể kết luận là vi khuẩn tả (bảng 10).

Bảng 10. **Một số vi khuẩn gây bệnh đường tiêu hóa quan trọng ở người thuộc vibrio**

Loài	*Bệnh*	*Nguồn nhiễm*
V. cholerae	Bệnh tả	Phân người
V. panahaemolyticus	Diarrhea	Nước muối, thức ăn biển
V. fluvialis	-	Thức ăn thủy sản
V. vulnificans	Viêm đường ruột nặng	Thức ăn

e. Phòng và điều trị bệnh tả

+ Phòng bệnh: ta có thể dùng vacxin: loại vacxin này kích thích cơ thể sản sinh kháng độc tố để chống lại độc tố của vi khuẩn tả. Dùng vacxin sống đã được làm giảm độc lực hoặc người ta có thể dùng các chủng vi khuẩn tả gây đột biến không độc để làm vacxin (ví dụ: có chủng không độc CVĐ 103-HgR). Dùng vacxin chết để uống (tế bào vi khuẩn tả đã được giết chết bởi hóa chất hoặc nhiệt).

+ Điều trị: có thể dùng một số kháng sinh thông thường như bactrim, tetracyclin, chloramphenicol...

5.2.5 *Helicobacter pylori*

Trong những năm gần đây, từ năm 1900 đến 1980 người ta đã thấy có loại vi khuẩn xuất hiện trong dạ dày, sau đó được một số tác giả quan tâm nghiên cứu và cho thấy có loại vi khuẩn hình xoắn gây viêm lóet dạ dày. Năm 1982 người ta đã nuôi được vi khuẩn này và nghiên cứu của nhiều tác giả đã công bố chính thức tên vi khuẩn vào năm 1983 với tên là: *Campylobacter*. Sau này được Goodwin và cộng sự đổi tên thành *Campylobacter pyloridis* và sau đó là *Helicobacter pylori*.

a. Đặc điểm sinh học

H. pylori là vi khuẩn Gram âm đường kính 0,3 - 1,0µm dài 1,5 - 5µm. Hình thái của vi khuẩn này có thể thay đổi thành hình xoắn, hơi cong với hình dấu hỏi, dấu ngã hoặc hình cầu. Vi khuẩn này có tiêm mao ở hai đầu, thường có từ 2 - 6 tiêm mao. Đây là loại vi khuẩn rất khó nuôi cấy. Chúng phát triển tốt trên môi trường thạch máu, thích hợp ở môi trường hơi axit đến hơi kiềm và đòi hỏi nuôi với nhiều chất khác nhau, nhiệt độ thích hợp nhất đối với loại vi khuẩn này là 37°C. Khuẩn lạc của vi khuẩn này thường trong và có màu hơi xám.

b. Đặc điểm hóa sinh

H. pylori có enzim urease hoạt động mạnh - Đây là đặc điểm nổi bật của vi khuẩn này - không có khả năng phân giải hydrat carbon, không lên men và không oxy hóa. Ngoài ra còn có hoạt tính catalaza, phosphataza kiềm và axit.

c. Sức đề kháng

H. pylori có thể sống được ở trong dạ dày với độ pH axit cao. Chúng có thể sống được ở các pH thấp từ 3,1 - 4,0. Tuy nhiên, càng ở các pH axit thì lượng tế bào càng ít đi. Một điều hết sức thú vị là các pH quá axit thì vi khuẩn này ít tồn tại, nhưng ở độ pH từ 2,5 - 3,0 thì vi khuẩn này tồn tại. Có thể lý giải là *H. pylori* có urease hoạt động

mạnh, có thể phân giải urê trong dạ dày tạo NH_2 ngăn cản axit của dạ dày nên vi khuẩn vẫn tồn tại lâu trong dạ dày.

d. Mức độ gây bệnh

H. pylori là vi khuẩn gây viêm loét dạ dày - tá tràng, vi khuẩn này có một số enzim hoạt động mạnh, ví dụ như urease phân giải urê tạo thành amoniac, mà urê là sản phẩm chuyển hóa của các mô tế bào, thành phần này được đào thải qua thận, tuy nhiên lượng urê một phần có thể tồn tại ở dịch dạ dày cùng với một số enzim khác có thể gây tổn thương cho niêm mạc dạ dày làm cho dạ dày có thể bị loét, vi khuẩn còn tiết ra chất độc gây độc và phá hủy tế bào dạ dày. Từ đó gây viêm dạ dày mãn tính và có thể dẫn tới ung thư dạ dày. Hiện nay loài vi khuẩn này đã được xác định có thể là tác nhân gây ung thư dạ dày với tỷ lệ cao. Nguồn lây nhiễm từ người sang người qua đường phân vào miệng.

e. Chẩn đoán

Có thể nhuộm Gram để quan sát hình thái vi khuẩn qua kính hiển vi quang học hay quan sát cấu trúc của vi khuẩn qua kính hiển vi điện tử. Đặc biệt, có thể xác định thông qua enzim urease của vi khuẩn. Mặt khác có thể nuôi cấy vi khuẩn này trên môi trường đặc biệt hay xác đinh kháng thể đặc hiệu IgG hoặc IgA trong huyết người bệnh.

f. Phòng bệnh và điều trị

Bệnh viêm loét dạ dày do vi khuẩn này đã ảnh hưởng tới sức khỏe của người bệnh. Người ta đang ra sức tìm kiếm vacxin để phòng bệnh do *H. pylori* gây nên nhưng chưa có vacxin mà chỉ dùng kháng sinh phối hợp hay riêng rẽ nhưng còn nhiều tranh cãi. Song có lẽ muốn điều trị có hiệu quả nhất cần phải tăng cường hệ thống miễn dịch để ức chế sự phát triển của vi khuẩn này.

Câu hỏi kiểm tra

1. Hãy nêu những đặc điểm sinh học và tính chất gây bệnh của vi khuẩn tả *Vibrio cholerae*.

2. Tại sao nói *E. coli* là vi sinh vật đường ruột nhưng cũng có thể gọi là vi khuẩn cơ hội. Cho những ví dụ để chứng minh tính chất gây bệnh của nó.
3. Hãy nêu những đặc điểm sinh học, tính chất gây bệnh và cách điều trị bệnh lỵ khi có dịch phát sinh.
4. So sánh sự khác nhau giữa vi khuẩn thương hàn *Salmonella typhi và S. paratyphi.*
5. Cơ chế tác động làm chết vật chủ của *C. perfringens*.
6. Nêu tên các vi khuẩn gây viêm đại tràng và viêm dạ dày mới được phát hiện gần đây.
7. Muốn điều trị được các vi khuẩn đường ruột gây bệnh trên thì có phương pháp nào là tốt nhất không?
8. Đặc điểm và mức độ gây bệnh của *Helicobacter pylori?*

Chương 6
VI SINH VẬT GÂY BỆNH ĐƯỜNG SINH DỤC

Sau khi học xong chương này anh, chị có thể hiểu:

1. Một số bệnh quan trọng ở đường sinh dục nam và nữ do vi sinh vật gây nên.
2. Vi khuẩn gây bệnh lậu *Neisseria gonorrhoeae.*
3. Bệnh giang mai do *Treponema palidum.*
4. Bệnh do *Chlamydia* gây nên.
5. Tại sao có bệnh lao đường sinh dục nữ? Bệnh u hạt bẹn do *Klebsiella.*
6. Nấm *Candida albicans* gây bệnh đường sinh dục nữ mang tính chất cơ hội.
7. Một số bệnh đường sinh dục do virut gây nên (HIV, HSV-2, HPV).

Đường sinh dục là một tổ chức quan trọng của cơ thể người. Cơ quan này làm nhiệm vụ sinh sản để duy trì nòi giống. Thế nhưng một số phần của cơ quan sinh dục vẫn bị kẻ thù tấn công, có khi còn làm hỏng một số bộ phận quan trọng thuộc cơ quan này. Kết quả có thể làm mất chức năng sinh sản dẫn đến vô sinh. Bệnh đường sinh dục có nhiều thể loại khác nhau và hết sức phong phú, nhưng ở đây chúng tôi chỉ đưa ra bệnh đường sinh dục do vi sinh vật gây nên.

Đường sinh dục nam và nữ có thể nói là vi sinh vật không thể dễ dàng xâm nhập được. Song nếu có sự mất cân bằng nào đó do tuổi tác hoặc do điều kiện vệ sinh không sạch sẽ tạo điều kiện cho vi sinh vật cơ hội xâm nhập và gây bệnh. Bệnh đường sinh dục do vi sinh vật gây ra đã ảnh hưởng không nhỏ đến lao động sản xuất, sinh hoạt, tuổi thọ của con người. Trong chương này sẽ đề cập đến một số vi khuẩn, nấm và virut gây bệnh đường sinh dục thường hay gặp.

6.1 Bệnh lậu do *Neisseria gonorrhoeae*

Bệnh lậu là một trong những bệnh lây truyền qua đường tình dục và đang là bệnh mà nhiều nước trên thế giới phải quan tâm. Vì nó liên quan đến HIV/AIDS. Những năm gần đây bệnh lậu gia tăng một cách đáng kể cùng với sự gia tăng của HIV/AIDS, trên thế giới mỗi năm có nhiều triệu người mắc bệnh này. Ở Mỹ mỗi năm có khoảng 2 triệu người mắc bệnh trên với tỷ lệ 223 người bị bệnh trong số 100.000 người dân. Một số thành phố lớn ở châu Phi tỷ lệ mắc bệnh này càng cao, cứ 100.000 người dân có 3000 - 10.000 người mắc bệnh. Ở Việt Nam cũng có tỷ lệ người mắc bệnh lậu cao và đang ngày một gia tăng. Bệnh lậu là bệnh khó kiểm soát được.

Lậu cầu khuẩn được Neisser mô tả năm 1879, được nuôi cấy thuần khiết năm 1882, dần dần người ta chứng minh được vai trò gây bệnh của chúng. Đến năm 1944 mới đưa ra biện pháp dùng penicillin để điều trị bệnh này. Nhưng đến nay thì penicillin đã bị lậu cầu khuẩn kháng với tỷ lệ cao.

a. Đặc điểm sinh học của lậu cầu khuẩn

Lậu cầu khuẩn có tế bào hình hạt cà phê, bắt mầu Gram âm, hai mặt dẹt quay vào nhau, kích thước tế bào 0,6 - 0,8μm, khoảng cách giữa hai cầu khuẩn bằng 1,5 chiều rộng. Trong tế bào bạch cầu đa nhân, lậu cầu xếp thành hai, bốn hoặc tám. Lậu cầu khuẩn không có tiên mao, không chuyển động, không sinh bào tử, nhưng một số chủng có tiêm mao (pili). Vi khuẩn lậu nằm trong bạch cầu đa nhân nên rất có giá trị trong chẩn đoán bệnh.

Lậu cầu khuẩn phát triển tốt trên môi trường Thayer - Martin, có tăng sinh và bị ức chế do một số chất kháng sinh (vancomycin, colistin, nistatin), nhiệt độ thích hợp đối với lậu cầu khuẩn là 35 - 36°C, độ ẩm thích hợp nhất là 70%. Đặc biệt khi nuôi cấy vi khuẩn này cần có lượng CO_2 từ 3 - 10%. Nhân tố này ảnh hưởng tới sự phát triển của lậu cầu khuẩn lúc ban đầu, sau 24 giờ nuôi cấy khuẩn lạc mọc to với đường kính 0,5-1nm. Khuẩn lạc của vi khuẩn này tròn, nhầy và có màu hơi sáng, lóng lánh như những giọt sương, nhưng kích thước khuẩn lạc thường không giống nhau.

Lậu cầu khuẩn có khả năng lên men một số loại đường, nhưng không sinh khí. Dựa vào đặc điểm lên men một số loại đường và những điều kiện độ ẩm và pH thích hợp cho vi khuẩn này phát triển mà người ta phân biệt với một số *Neisseria* khác. *Neisseria gonorrhoeae* có sức đề kháng kém với các tác nhân hóa học, ví dụ trong nước xà phòng lậu cầu khuẩn chết rất nhanh.

Lậu cầu khuẩn lây lan chỉ qua con đường tình dục, từ người này sang người khác bởi những giọt mủ.

b. Cấu trúc kháng nguyên

Kháng nguyên của lậu cầu khuẩn liên quan đến khả năng gây bệnh của vi khuẩn này. Kháng nguyên Pili, kháng nguyên của những tiêm mao làm tăng khả năng bám của lậu cầu khuẩn vào niêm mạc. Bản chất của kháng nguyên này là protein.

Kháng nguyên vỏ có vai trò gây bệnh.

Kháng nguyên lipopolysaccarid (LPS) bao gồm các chuỗi đường đơn, ngắn và được gọi là lipooligosaccarid (LOS), căn cứ vào kháng

nguyên này mà người ta chia lậu cầu ra 6 typ huyết thanh. Kháng nguyên LOS cũng chính là nội độc tố của lậu cầu.

Kháng nguyên màng ngoài của lậu cầu khuẩn cũng là một protein có trọng lượng phân tử khác nhau. Protein II có ở hầu hết các lậu cầu khuẩn làm cho chúng có khuẩn lạc lấp lánh như những giọt sương. Vai trò quan trọng của protein này là giúp cho lậu cầu khuẩn bám vào biểu mô.

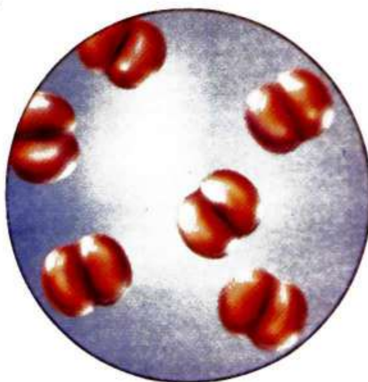
c. Mức độ gây bệnh

Lậu cầu khuẩn gây bệnh đường sinh dục nam và nữ. Chúng lây lan theo con đường tình dục qua các giọt mủ ở cơ quan sinh dục gây viêm niệu đạo, âm đạo, cổ tử cung, buồng trứng, tinh hoàn. Bệnh này thường kéo dài từ 3-7 ngày. Bệnh biểu hiện thường là cấp tính nhưng cũng có thể trở thành mãn tính nếu không kịp thời điều trị, nhưng cũng có trường hợp người mang lậu cầu khuẩn mà không có triệu chứng gì. Lậu cầu khuẩn còn có thể gây bệnh cho trẻ mới sinh, nếu người mẹ bị bệnh lậu con sinh ra thường bị lậu mắt. *N. gonorrhoeae* còn gây nên bệnh viêm khớp và nhiễm trùng máu.

Ở người phụ nữ nếu bị lậu cầu khuẩn dễ dẫn đến viêm vòi trứng và vô sinh. Người có viêm niệu đạo thường ra nhiều khí hư, kinh nguyệt bị rối loạn đột ngột. Ở nam giới khi nhiễm lậu cầu thường xuất hiện mủ ở đầu dương vật.

d. Chẩn đoán

Lấy bệnh phẩm từ dịch mủ để xét nghiệm, người ta thường dùng tăm bông để lấy bệnh phẩm, sau đó làm tiêu bản rồi nhuộm Gram và soi kính nếu thấy song cầu là đúng. Cũng có thể dùng phương pháp miễn dịch huỳnh quang để phát hiện lậu cầu.



Hình 5. Hình thái lậu cầu khuẩn *Neisseria gonorrhoeae*

e. Điều trị

Chưa có vacxin điều trị nên người ta thường dùng kháng sinh là chủ yếu. Trước đây dùng chủ yếu là penicillin, nhưng penicillin đã bị kháng lại nhiều nên người ta có thể dùng tetracyclin, doxycyclin...

6.2 Bệnh giang mai do *Treponema palidum* (Syphilis)

Xoắn khuẩn gây bệnh giang mai được phát hiện năm 1905 do Schaudin và Hoffman. Bệnh giang mai cũng là bệnh xuất hiện ở cơ quan sinh dục và lây lan qua quan hệ tình dục.

a. Đặc điểm sinh học

Vi khuẩn giang mai có hình thái xoắn lò xo gồm nhiều vòng xoắn lượn đều và sát nhau, tế bào Gram âm, có khả năng di động nhanh dọc theo trục nhờ các xoắn lò xo này. Kích thước tế bào dài 5 - 15μm, rộng 0,1 - 0,5μm. Vi khuẩn này không có vỏ và không sinh nha bào. Vi khuẩn sinh sản theo cách chia đôi theo chiều ngang. Nhiệt độ thích hợp nhất là 30 - 37°C. Vi khuẩn này là loại vi khuẩn kị khí nghiêm ngặt nên không dễ nuôi cấy. Nhiều tác giả đã thực hiện nuôi cấy xoắn khuẩn trong môi trường nhân tạo nhưng chưa thành công.

b. Sức đề kháng

Xoắn khuẩn kém bền vững với các tác nhân hóa học, vật lý, các chất sát trùng như xà phòng, nhiệt độ; pH - là yếu tố ảnh hưởng tới sự sinh trưởng và phát triển của vi khuẩn. Ở nhiệt độ 42°C vi khuẩn chết nhưng ở nhiệt độ lạnh chúng lại chịu tốt hơn tới vài tháng. Trong máu đông tồn tại được 24 giờ, trong máu bình thường mất khả năng nhiễm bệnh sau 3 ngày.

c. Kháng nguyên

Xoắn khuẩn giang mai có 4 kháng nguyên có khả năng gây bệnh. Những kháng nguyên này có tính chất protein và có bản chất đường.

d. Khả năng gây bệnh

Xoắn khuẩn giang mai gây bệnh qua con đường tình dục, qua các vết loét, thương tổn ở niêm mạc. Sau khi nhiễm khuẩn giang mai người thường thấy sốt nhẹ và khó chịu, hạch nổi khắp các nơi có thương tổn và da, các vết loét đã xuất hiện trên các niêm mạc, trên da thường xuất hiện các vết đỏ ban, các vết sẩn đỏ đa dạng. Tại các vùng nóng và ẩm như lằn vú và âm hộ thường xuất hiện các vết sẩn. Thời gian từ 1-4 tuần bệnh lây lan cao, các hạch ở vùng bẹn nổi lên nhiều. Bệnh giang mai tuy không nguy hiểm nhưng ảnh hưởng tới sức khỏe và sinh hoạt.

e. Chẩn đoán

Chẩn đoán bệnh giang mai thường gặp khó khăn hơn chẩn đoán các loại bệnh khác vì người ta chưa nuôi được vi khuẩn này. Phương pháp chẩn đoán thông thường là dùng phản ứng huyết thanh hoặc dựa vào các vùng tổn thương do xoắn khuẩn gây ra.

f. Điều trị

Bệnh giang mai có thể điều trị bằng nhiều loại kháng sinh như penicillin, tetracyclin, doxycyclin... thời gian điều trị kháng sinh từ 10-15 ngày.

6.3 Bệnh hạ cam do *Haemophilus ducreyi* - Chancroid

Bệnh hạ cam gây bệnh đối với cơ quan sinh dục, tế bào vi khuẩn hình que, có kích thước nhỏ, Gram âm, không hình thành bào tử, có thể phát triển trên môi trường thạch máu, có thổi khí CO_2.

- ***Khả năng gây bệnh***

Vi khuẩn *Haemophilus ducreyi* gây nên bệnh đối với cơ quan sinh dục nữ.

Bệnh hạ cam thường xuất hiện ở những vùng nhiệt đới. Vi khuẩn này khó phát hiện và nuôi cấy. Bệnh hạ cam là một bệnh lý gây đau

đớn, đối với phụ nữ khi mắc bệnh này vì vi khuẩn làm viêm loét tử cung. Nhưng bệnh có thể chữa khỏi bằng sulphonamid và erythromycin. Khi bị bệnh phải dùng ngay thuốc này mới có hiệu quả.

6.4 Bệnh u hạt bẹn

Bệnh này do nhiễm khuẩn *Klebsiella* gây loét mãn tính ở âm hộ và da vùng lân cận của phụ nữ, nhưng không gây nên viêm các hạch bạch huyết, thời gian gây bệnh khoảng hai tuần. Tổn thương xuất hiện thường là một nốt sần đỏ rồi phát triển dần thành một khối tổ chức hạt loét màu đỏ như thịt bò. Bệnh không gây đau nhưng có thể bị nhức nếu bị nhiễm khuẩn thứ phát. Vi sinh vật gây bệnh cũng có thể là một ký sinh trùng trong tế bào gọi là thể " Donovan" có thể phát hiện bằng phương pháp nhuộm màu.

Điều trị bằng tetracyclin với liều cao 500mg, cứ cách 6 giờ sử dụng một lần hoặc dùng streptomycin tiêm.

6.5 Nhiễm khuẩn do *Chlamydia*

a. Đặc điểm sinh học của Chlamydia

Chlamydia là loại vi khuẩn nhỏ bé, Gram âm, chúng vừa có một số đặc tính giống vi khuẩn vừa có đặc tính giống virut. Giống vi khuẩn vì chúng có cấu tạo tế bào, có chứa cả hai loại axit nucleic ADN và ARN, có thành tế bào... nhưng lại ký sinh trong vật chủ, hay nói một cách khác chỉ nhân lên trong tế bào sinh vật nhân thật (điều này giống virut).

Chlamydia có chu kỳ sống hết sức đặc biệt và là loại vi khuẩn gây viêm nhiễm đường sinh dục cũng như một số cơ quan khác, có thể nói là khá nghiêm trọng.

Chlamydia có cấu tạo tế bào ở hai dạng: một dạng là tế bào hình cầu có khả năng chuyển động, kích thước nhỏ (0.15 - 0,2μm), khi nhiễm vào vật chủ thể này tấn công và bám chắc vào mặt ngoài của tế bào vật chủ, loại tế bào này gọi là thể cơ bản. Thể cơ bản này xâm

nhập vào vật chủ và nhờ tác dụng của thực bào ở tế bào vật chủ mà thể cơ bản này lọt vào trong tế bào, phần màng bao quanh thể cơ bản biến thành không bào, thể cơ bản dần dần lớn lên trong không bào và trở thành dạng gọi là thể lưới. Thể lưới này có tế bào hình cầu lớn, với màng bao bọc mỏng. Dạng hình cầu này có kích thước 0,8 - 1,5μm, ở trong tế bào vật chủ dạng này có thể phân cắt chia đôi và tạo thành nhiều tế bào vi khuẩn trong vật chủ. Đây chính là hình thức sinh sản của *Chlamydia*. Sau khi đã đạt đến số lượng lớn thì các tế bào này lại phân hóa thành các thể cơ bản màng dày và có tính lây nhiễm cao. Tế bào vật chủ bị vỡ ra sẽ giải phóng hàng loạt những thể cơ bản và rồi vi khuẩn lại gây nhiễm vào các tế bào khác.

Chlamydia khi gây bệnh đường sinh dục chúng thường gây viêm cổ tử cung, viêm hố chậu, niệu đạo, đặc biệt chủng *C. trachomatis* còn gây đau mắt ở trẻ sơ sinh, đau mắt hột, viêm kết mạc, viêm phổi ở người lớn và trẻ em.

b. Chẩn đoán

Dùng tăm bông lấy bệnh phẩm và làm tiêu bản soi kính.

c. Điều trị

Bằng tetracyclin và erythromycin là tốt nhất. Thời gian điều trị cần 3 tuần mới khỏi.

6.6 Bệnh u hạt hạch mạch hoa liễu

Đây là một loại bệnh do nhiễm phải *Chlamydia*, bệnh xuất hiện chủ yếu ở phụ nữ của một số nước trên thế giới. Thời gian ủ bệnh là 4 ngày và bệnh lây lan theo đường hạch bạch huyết tới toàn bộ âm hộ và tầng sinh môn. Ở bẹn xuất hiện nhiều hạch sưng to, có thể mưng mủ tạo nên những áp xe. Sau quá trình nhiễm vi khuẩn nặng thì ở âm hộ tạo thành những sẹo và xơ hóa, cũng có thể gây phù nề âm hộ.

- ***Chẩn đoán và điều trị***

Giống như điều trị bệnh đau mắt hột ở trẻ sơ sinh do *Chlamydia*.

6.7 Bệnh lao đường sinh dục

Lao là một bệnh hiếm gặp cùng với bệnh phụ khoa, nhưng bệnh có thể do vi khuẩn đã xâm nhập vào các vòi trứng. Bệnh có những dấu hiệu như: phụ nữ còn trẻ mà kinh nguyệt không đều hoặc hay đau bụng. Nhiễm vi khuẩn là do vi khuẩn lao theo đường máu đã từ phổi hay từ thận rồi đi vào các vòi trứng, từ vòi trứng lan xuống niêm mạc tử cung. Các buồng trứng trông không bình thường mà thường vặn đi và phồng lên. Ở cổ tử cung xuất hiện những nang lao phát triển mạnh, các hạt như đầu đinh xuất hiện ở lớp thanh mạc. Lao do nhiễm khuẩn ở đường sinh dục cũng có thể gây nên bệnh vô sinh ở phụ nữ. Có tới 90% số phụ nữ bị lao đường sinh dục sẽ không thể thụ thai được. Có 10% số phụ nữ có thể thụ thai nhưng đôi khi chửa ngoài dạ con.

• Cách điều trị

Điều trị như đối với bệnh lao phổi và lao xương.

6.8 Viêm đường sinh dục do nấm *Candida albicans*

C. albicans là nấm men có cấu tạo đơn bào, hình tròn, kích thước 4 - 6μm, đặc biệt khi gặp điều kiện không thuận lợi nó tạo giả khuẩn ty.

C. albicans là nấm men sinh sản bằng cách nẩy chồi, đặc biệt có giả khuẩn ty. *C. albicans* có thể sinh trưởng tốt trên môi trường Sabourand ở nhiệt độ thích hợp là 25-37^{0}C. Nhưng nếu ở môi trường thạch ngô, mạch nha thì nấm men này thường xuất hiện bào tử áo (*Chlamydospore*). Trong điều kiện bình thường *C. albicans* hoàn toàn không gây bệnh, nó có thể có mặt ở đường tiêu hóa, ở cơ quan sinh dục. Nhưng khi có sự thay đổi nào đó trong cơ thể làm cho hệ thống miễn dịch giảm hoặc sử dụng kháng sinh lâu dài thì nấm *C. albicans* có điều kiện trở thành tác nhân gây bệnh.

• Mức độ gây bệnh

C. albicans gây bệnh ở âm đạo phụ nữ gây ra khí hư đặc như sữa, bã đậu và làm ngứa âm hộ. Trong thời gian này bệnh có thể lây lan

tới các bộ phận sinh dục khác làm cho người bệnh khó chịu, đau đớn ảnh hưởng tới quan hệ tình dục. Đặc biệt, nếu người bệnh mang thai trong lúc bị bệnh này sẽ làm cho trẻ đẻ ra dễ bị tưa lưỡi, khó khăn đối với trẻ khi bú. Đối với nam giới bệnh này thể hiện ít hơn, nhưng nếu bị bệnh này thì cơ quan sinh dục của nam cũng sẽ bị ngứa rát và tiết nhiều dịch nhày trắng.

6.9 Viêm đường sinh dục do virut (HSV-2, HIV, HPV)

Virut gây viêm đường sinh dục và lây qua đường sinh dục gồm một số virut quan trọng như Herpes, HIV, viêm gan B, HPV.

6.9.1 Herpes simplex typ 2 (HSV-2)

Loại virut này ngoài gây bệnh ở một số cơ quan khác còn gây bệnh ở đường sinh dục nam và nữ. Bệnh thường xuất hiện những nốt rộp ở cơ quan sinh dục nữ và nam trong thời kỳ sơ cấp thường kéo dài từ 6 đến 8 ngày. Sau đó xuất hiện giai đoạn thứ cấp thường từ 2 đến 3 tuần, nhưng tương tự như quá trình nhiễm *Herpes simplex* typ 1, virut lúc này ở trạng thái tiềm ẩn và có thể trở thành gây bệnh khi gặp điều kiện thuận lợi. Hiện nay, người ta đã thấy có khoảng 20 triệu người mắc bệnh này. Riêng ở Anh có 500.000 người mới bị bệnh này. Trường hợp mắc bệnh do *Herpes simplex* typ 2 đã ảnh hưởng lớn tới sức khỏe. Trong thời gian người mẹ bị bệnh mà mang thai thì đứa trẻ cũng bị bệnh Herpes biểu hiện như đầu lở loét, mắt mũi đầy virut xâm lấn. Đặc biệt, quá trình nhiễm *Herpes simplex* typ 2 ngoài gây bệnh đối với cơ quan sinh dục, virut có thể còn đi đến trung tâm thần kinh làm cho màng não cũng có khi xuất hiện nhiều mụn rộp.

6.9.2 Virut HIV (đã nêu ở chương virut)

Là virut xâm nhập qua đường tình dục, đường máu và từ mẹ sang con.

HIV làm suy giảm hệ thống miễn dịch và gây nên bệnh AIDS. Cả loài người ai cũng biết hiện nó đang hoành hành ở nhiều nước trên

trế giới và đang là mối hiểm họa của cả nhân loại nhưng chưa có phương thuốc cứu chữa hữu hiệu. Trong phạm vi lây qua đường tình dục cần chú ý vì nó làm suy giảm hệ thống miễn dịch nên tạo điều kiện thuận lợi cho nhiều vi sinh vật cơ hội sinh trưởng và phát triển. Ví dụ như: *Pneumocystis carinii,* vi khuẩn lao *M. tuberculosis, Taxoplasma goudii, Candida albicans, Herpes simplex, Cryptococcus neoformans, Cryptosporidium*... đây là những chủng vi sinh vật quan trọng gây bệnh cùng với bệnh AIDS.

Người bị bệnh HIV, ở cơ quan sinh dục nam và nữ, các dịch tiết hoặc niêm mạc bị xây sát, tổn thương có nhiều virut. Khi quan hệ tình dục sẽ làm cho virut lây lan một cách nhanh chóng. HIV không chỉ gây bệnh đường sinh dục mà còn gây ra bệnh ở nhiều cơ quan khác. Trong cơ thể, khi hệ thống miễn dịch đã bị suy giảm, không còn khả năng chống lại sự xâm nhập của vi sinh vật thì các cơ quan đều có thể bị bệnh.

• Điều trị

Hiện nay người bị bệnh AIDS thường dùng AZT (Azidothymidin) làm phá hủy enzim phiên mã ngược của virut để nó không nhân lên được, nhưng thuốc AZT sản xuất ra còn ít và giá thuốc cao nên chưa giải quyết được bệnh này.

• Phòng bệnh

Có rất nhiều biện pháp, nhưng quan trọng hơn cả là không quan hệ tình dục bừa bãi.

Không dùng chung kim tiêm.

Máu phải được kiểm soát trước khi truyền.

6.9.3 Bệnh do *Papillomavirus* ở người (HPV) - viruy gây ung thư cổ tử cung

Hiện nay có 66 typ HPV gây bệnh cho người, người ta đã biết sự sinh trưởng của nó trong tế bào vật chủ, đặc biệt ở cơ quan sinh dục nữ.

HPV cũng là nguyên nhân gây nên ung thư cổ tử cung, có khoảng 5-10% phụ nữ bị nhiễm bệnh nhưng chỉ 1-2% phụ nữ bị bệnh u cổ tử cung. Gần đây một số trường đại học của một số nước cho biết có tới 25% sinh viên bị bệnh do virut này gây nên. HPV là virut gây nhiễm

vào cơ quan sinh dục nữ dẫn đến tạo khối u ở cổ tử cung. vì virut đã gắn ADN của nó vào genom của tế bào vật chủ, làm thay đổi bản chất của ADN và gây ung thư. Hiện nay ung thư cổ tử cung do HPV xuất hiện ở một số nước và Việt Nam.

Để hạn chế những căn bệnh trên ngoài phương pháp điều trị bằng thuốc, người phụ nữ và nam giới còn cần phải vệ sinh sạch sẽ, quan hệ tình dục đúng mức. Khi có bệnh phải điều trị kịp thời nhất là đối với phụ nữ thời mãn kinh cần phải hiểu rõ hơn vì lúc này khu hệ vi sinh vật bình thường ở cơ quan sinh dục như *Lactobacillus* đã bị giảm dẫn đến pH tăng, thuận lợi cho một số vi sinh vật khác xâm nhập và phát triển, nên dễ bị nhiễm bệnh đường sinh dục. Vì vậy cần phải tăng cường giữ vệ sinh hơn trong sinh hoạt. Vi sinh vật gây bệnh quan trọng đối với đường sinh dục được chẩn đoán, điều trị cũng như mức độ gây bệnh của chúng được đưa ra ở bảng 11.

***Bảng 11*. Một số vi sinh vật gây bệnh đường sinh dục**

Vi sinh vật	*Hình thể*	*Bệnh*	*Chu kì*	*Chẩn đoán*	*Điều trị*
T. palidum	Xoắn khuẩn, Gram âm	Syphilus	3 tuần	Phản ứng đặc biệt	Penicillin
N. gonorrhoeae	*Diplococcus*, Gam âm	Gonorrhoeae	3-5 ngày	Nuôi cấy và phản ứng sinh hóa	Penicillin hay spectonomycin
H. ducreyi	*Bacillus* nhỏ, Gam âm	Chancroid hay sốc chancre	3-5 ngày	Nuôi cấy trên môi trường rồi soi kính	Sulfonamid, Streptomycin
C. trachomatis	Chlamydia	Trachoma	2-9 ngày		Sulfonamid
T. trachomatis	Chlamydia	Bệnh hạch bạch huyết	7-12 ngày		Sulfonamid, tetracyclin, chloramphenicol, penicillin
H. simplex typ 2	Virut	Bệnh mụn rộp ở cổ tử cung	6-8 ngày		Chưa có
HIV		AIDS	?		AZT
HPV		U cổ tử cung	?		Chưa có

Câu hỏi kiểm tra

1. Đặc điểm và mức độ gây bệnh của *N. gonorrhoeae*?
2. Tại sao nói bệnh lậu gia tăng có liên quan tới HIV/AIDS?
3. Bệnh giang mai do vi khuẩn nào gây nên đối với phụ nữ và nam giới?
4. Mức độ lây lan của giang mai như thế nào? muốn hạn chế bệnh này ta phải làm gì?
5. Bệnh do *Chlamydia* gây nên đối với phụ nữ như thế nào?
6. Đặc điểm hình thái của vi khuẩn *Chlamydia*. Khi vào tế bào nó nhân lên như thế nào?
7. Tại sao nói có bệnh lao đối với đường sinh dục. Tác hại của bệnh này?
8. Đặc điểm sinh học của *C. albicans*. Tại sao nói *C. albicans* là nấm men gây bệnh cơ hội?
9. *Herpes simplex* typ 2 gây bệnh như thế nào?
10. Virut HIV là virut xâm nhập qua đường tình dục, đường máu, từ mẹ sang con. Anh (chị) hiểu như thế nào về bệnh này?
11. Bệnh HPV đối với đường sinh dục nữ biểu hiện như thế nào?

Chương 7
CÁC NHÓM VIRUT GÂY BỆNH

Sau khi học xong chương này anh, chị sẽ hiểu được:

1. Các nhóm virut được chia theo tính chất gây bệnh và mức độ gây bệnh.
2. *Poxvirus* gây bệnh đậu mùa và bệnh u mềm lây.
3. *Herpesvirus* nhóm gây bệnh phong phú ở người và động vật, như bệnh mụn rộp ở miệng và cơ quan sinh dục.
4. Viêm gan do virut ký hiệu HAV, HBV, HCV, HDV, HEV
5. *Adenovirus* gây bệnh viêm đường hô hấp và ung thư máu.
6. *Myxovirus, Paramyxovirus, Orthomyxovirus* gây nhiều bệnh cho người và động vật (cúm, bệnh dại, sởi, quai bị).
7. *Arbovirus* là nhóm ký sinh trên côn trùng và gây bệnh cho người (viêm não Nhật Bản B), sốt xuất huyết, sốt rét vàng...).
8. *Picornavirus* gây bệnh bại liệt.
9. Một số virut khác: Ebola, HIV gây bệnh AIDS.

Đối với virut, người ta có thể chia các nhóm theo khả năng gây bệnh, theo sự xuất hiện ngoài tự nhiên, theo ái lực với các mô hay theo cấu trúc axit nucleic.

• *Chia theo sự xuất hiện ngoài tự nhiên:*

- Virut thực vật.
- Virut côn trùng.
- Virut vi khuẩn.
- Virut động vật có xương sống.

• *Chia theo khả năng gây bệnh.*

1. Gây bệnh ngoài da và niêm mạc.

Bệnh do virut gây nên ở da, niêm mạc, có khi ở cả các cơ quan bên trong như *Herpes simplex*.

2. Làm hỏng da, là do virut sinh sản ở cơ quan bên trong như bệnh đậu mùa, *Variola, Rubeola, Morbilli*.

3. Virut gây viêm đường hô hấp: *Adenovirus*, virut cúm nhóm *Myxovirus*.

4. Virut gây viêm nhiễm các tuyến như virut viêm gan sốt rét vàng, viêm tuyến nước bọt, bệnh quai bị parotitis.

5. Virut gây viêm nhiễm các dây thần kinh.

- Virut viêm màng não, bại liệt, chó dại (*Poliovirus, Rhabdovirus*).

• *Có tác giả chia virut theo 6 nhóm lớn:* theo mức độ gây bệnh và tính chất gây bệnh như:

1. Poxvirus.

2. Herpesvirus hay Nitavirus.

3. Adenovirus.

4. Myxovirus

5. Arbovirus

6. Picornavirus-Nanivirus

Trong phần này, chúng tôi tập trung trình bày về đặc điểm, hình thái và tính chất gây bệnh của các nhóm dựa vào sự phân chia theo mức độ và tính chất gây bệnh.

7.1 Nhóm 1: *Poxvirus*

7.1.1 Đặc điểm chung của nhóm

Theo nhiều tác giả nghiên cứu cho thấy, *Poxvirus* là một nhóm virut có kích thước lớn khoảng 300 - 400nm. Virut nhóm này gây tổn thương các vùng dưới da. Bằng phương pháp nghiên cứu hiện đại Fenren đã xác định rằng các nhóm virut này sinh sản ở các cơ quan bên trong. Virut đi từ ngoài vào cơ thể qua tuyến nước bọt, sau đó đến máu và đi các cơ quan bên trong. Đặc biệt là đến gan và lá lách, ở đây virut sinh sản. Sau đó là giai đoạn thứ cấp, các virut này phân tán đến da và vào các cơ quan. Ở thời kì này virut phá hủy các tế bào da và gây ra ở đây sự thay đổi đặc biệt. Có nhóm virut gây bệnh cho gia súc, gia cầm, chuột, thỏ, bò, chim và khỉ nhưng lại ít gây bệnh cho người. Chỉ có hai loại virut gây bệnh cho người là virut gây bệnh đậu mùa *Variolae major* và *Variolae minor*.

Variolae major: phát bệnh từ 6 - 22 ngày.

Thường những ngày đầu sau khi virut vào tế bào vật chủ, dấu hiệu đầu tiên là bệnh nhân sốt và đau đầu, đến ngày thứ 2, 3 thấy có mụn nhỏ nổi lên. Ngày thứ 4 và thứ 6 có nhiều mụn nhỏ trong có nước. Virut nhiễm vào cơ thể rồi vào máu, sau đó đến các biểu mô da và sinh sản ở đó. Lúc này virut kết hợp với vi khuẩn gây thối làm cho các mụn nước phồng lên như bong bóng, trong các nốt phồng này có chứa rất nhiều hạt virut. Trong thời gian này các cơ quan trong cơ thể bị nhiễm nặng đặc biệt là phổi, bệnh biến chứng nặng có thể dẫn đến tử vong. Thường bệnh đậu mùa gây tử vong 10%, gây rỗ 70%. Hiện nay đã có vacxin phòng bệnh nên gần như dập tắt được nạn dịch này.

7.1.2 Hình thái và thành phần của virut

Virut có kích thước lớn hơn so với các loại virut khác. Virut có axit nucleic loại ADN, chứa N, C, P, cholesterol, biotin, đồng.

7.1.3 Thí nghiệm khả năng gây bệnh

Thí nghiệm về khả năng gây bệnh của virut được tiến hành trên thỏ, khỉ và bò. Virut có khả năng sinh sản tốt ở mô nuôi cấy, trên phôi gà tạo thành các vết đốm nhỏ, virut này gây miễn dịch tự nhiên.

a. Sự lây lan của virut

Virut đậu mùa có khả năng kháng lại điều kiện khô, cho nên chúng có thể phát tán rộng rãi trong tự nhiên bằng cách trực tiếp hay gián tiếp. Virut có thể truyền trực tiếp thông qua các giọt nhiễm hoặc qua dịch bài tiết có chứa virut. Ở giai đoạn này thường virut ở lại cơ thể cho đến khi khỏe. Con người chống lại sự hoạt động của virut đậu mùa bằng cách tiêm vacxin. Bệnh thường xuất hiện ở trẻ em châu Á và châu Phi. Cách xác định bệnh được chỉ ra ở bảng 12.

Bảng 12. Cách xác định bệnh do virut đậu mùa gây ra

Ngày ốm	Dấu hiệu	Nguyên liệu để xét nghiệm	Thí nghiệm	Thời gian
1	Sốt, đau đầu	-	-	-
2	Nốt ở da	Lấy các nốt ở da cho vào dung dịch sinh lý	Các hạt Paschenova Phân lập virut trên trứng Trên mô nuôi cấy	30 phút 4 - 10 giờ 2 - 3 ngày
3	Xuất hiện các lỗ nhỏ trên da		-	-
4 - 5	Mụn rộp	Từ mụn nhỏ, mụn lớn lấy chất lỏng ở mụn bằng ống dẫn	Kính hiển vi Liên kết tổng hợp Trên trứng và mô	30 phút 24 giờ 4-10 ngày

b. Lấy bệnh phẩm để phân lập

Lấy bệnh phẩm từ các mụn rộp để phân lập virut, có thể làm lạnh bệnh phẩm hoặc cho vào chất khô, rồi lấy một ít cho vào lam kính, làm tiêu bản khô 10 phút, sau đó làm ẩm 3 phút ở trong nước cất và lại làm khô. Sau đó lại đặt vào hỗn hợp nước với ete 3 phút và lại sấy khô. Tiêu bản được nhuộm màu rồi quan sát.

c. Cách cấy trên động vật thí nghiệm

1- Thí nghiệm Pauluv: Cấy vào hốc mắt thỏ, theo dõi trong 3 ngày. Quan sát trên hốc mắt thỏ các vết chết hoại tử.

2- Cấy vào màng phôi gà, theo dõi các vết đốm trên màng.

3- Trên mô nuôi cấy: xem các vết lốm đốm.

Bệnh u mềm lây do Molluscum contagiosum.

Gây u mềm màu hồng trên da, bệnh này có khả năng lây sang người khác.

Virut có kích thước lớn 300 nm, dạng hình khối. Loại virut này chỉ gây bệnh cho người, thường gây ra sau 3 tuần.

U mềm lây thường gây ra cho học sinh đang tuổi đến trường.

Virut nhạy cảm với aureomycin, chloramphenicol và sulfonamid.

7.2 Nhóm 2: *Herpesvirus*

7.2.1 Đặc điểm chung của nhóm *Herpesvirus*

Nhóm virut này có phổ tác dụng rộng, xuất hiện phong phú trong tự nhiên, là tác nhân gây nhiều bệnh cho người và động vật. Virut nhóm này chứa ADN mạch kép. Các bệnh mà chúng gây nên như tạo thành các mụn rộp nước ở cơ quan sinh dục, ở ngoài da như bệnh đậu gà, bệnh zona (do virut *Zoster*), một số *Herpesvirus* còn có thể gây ung thư. Ngoài ra, một số *Herpesvirus* còn có những đặc điểm khá thú vị như có thời gian ủ bệnh dài và chỉ biểu hiện bệnh khi ở trạng thái stress. *Herpes simplex* là tác nhân gây bệnh mụn nước, mụn rộp, *Varicella-zoster virus* gây bệnh đậu gà và cảm ứng thần kinh. Chúng có khả năng nằm im trong các nơron thần kinh của các hạch cảm giác và từ đó có khả năng trỗi dậy để rồi gây bệnh trên da. Một nhóm virut *Herpes* khác có khả năng gây ung thư trên lâm sàng hoặc tạo khối u đó là *Epsteina-Bar virus* (EBV). Tác nhân gây bệnh *Burkitt lymphoma* - một dạng u phổ biến ở trẻ em Trung Phi và Newguinea. *Burkits lymphoma* là loại ung thư đầu tiên ở người được biết đến do nhóm virut này. Sau đây là những đặc điểm quan trọng của từng loại virut thuộc nhóm này.

Gồm những loại virut như:

- *Herpesvirus hominis = Herpes simplex virus* (HSV).
- *H. suis*
- *H. simiae (Sabinov virus B)*
- *H. varicellacae - H. zoster.*

Các virut trên gây viêm đường hô hấp cho nhiều loại chim, ở người gây viêm gan, viêm dây thần kinh, viêm miệng, mắt...

7.2.2 *Herpesvirus hominis*

Đây là loại virut có ý nghĩa nhất. Con đường lây nhiễm xảy ra theo nhiều dạng khác nhau. Bệnh này thường xuất hiện ở nhiều nước trên thế giới và virut này phổ biến ở trẻ em. Mức độ nhiễm là sơ cấp và thứ cấp.

a. Nhiễm sơ cấp

Thời gian nhiễm sơ cấp của virut này thường từ 3 đến 9 ngày. Cơ thể bị nhiễm sơ cấp là do kháng thể kém nên bắt đầu ốm và với các biểu hiện nhiễm virut như sau:

- Virut bắt đầu xâm nhập vào vật chủ.
- Đau răng, có mụn rộp ở trong miệng.
- Xuất hiện triệu chứng nhiễm ở da của trẻ em 1 tuổi.
- Gây viêm màng não - thường là nặng nhất.
- Gây nhiễm ở mắt do *Herpes corveae*.
- *Hepatitis* gây viêm gan, loại viêm gan này không có ở trẻ sơ sinh.

b. Nhiễm thứ cấp

Dấu hiệu nhiễm thứ cấp là xuất hiện hàng loạt các mụn rộp quanh miệng và ở bên trong miệng. Một số người cũng có thể do ánh nắng mặt trời nóng quá, có khi do sử dụng thức ăn như có người không quen dùng format, cũng có khi do chị em phụ nữ hành kinh, bệnh này thường có dấu hiệu sốt nhẹ.

c. Hình thái và đặc tính

Herpesvirus có kích thước lớn từ 150 đến 250 nm, có 20 cạnh, thành có dạng hình tam giác, capsid thường có 5 - 6 capsomer. Ở một số môi trường vật chủ thường tạo thành kháng nguyên S. Virut này thường bền vững với nhiệt độ lạnh, nhưng lại chết nhanh ở nhiệt độ cao. Các kháng huyết thanh (antiserum) và mật có khả năng ức chế

nhanh virut này, nhưng ngược lại glycerin lại làm tăng sự hoạt động của virut.

d. Thí nghiệm

Có thể sử dụng các gia cầm để thí nghiệm nhưng thông thường người ta chọn thí nghiệm ở thỏ, cấy virut vào hốc mắt thỏ. Sau khi cấy, virut đã nhiễm vào thỏ và đi theo dây thần kinh đến não, có thể làm viêm màng não. *Herpesvirus* sinh sản tốt ở màng phôi gà, gây nên những lốm đốm nhỏ trên màng, các tiểu thể ở trong nhân của tế bào, khi virut chín thì vỡ ra và xâm nhiễm vào các tế bào khác.

e. Biểu hiện nhiễm bệnh

Ở người nhiễm sơ cấp bởi các giọt nhiễm và các mối quan hệ. Thời gian nhiễm sơ cấp là 3 đến 9 ngày. Cần chú ý là virut này có thể gây nên viêm màng não.

f. Cách lấy bệnh phẩm

Bệnh nhân sau khi chết 3 giờ cần được lấy mẫu ngay, thường lấy tại các mụn rộp ở trong não, sau đó cho nguyên liệu vào glycerin 50% hoặc làm khô trong lạnh. Lấy các dịch lỏng trong mụn rộp bằng các ống dẫn nhỏ. Sau đó cấy các dịch này vào hốc mắt thỏ, trên màng niệu đệm của phôi gà hay trên chuột. Sau 2 ngày có thể quan sát thấy các vết chết hoại trên màng.

7.2.3 *H. suis*

Tương tự như *H. hominis* hay *Pseudorabies*. Loại virut này ít khi xuất hiện ở người. Nhưng khi xuất hiện thường gây nên viêm màng não, bệnh nhân thường bị bại liệt. Vì vậy mà virut này rất có ý nghĩa trong thực tế.

7.2.4 *H. varicellae* và *H. zoster*

Về mặt hình thái tương tự như *H. simplex*. Virut này thường gây bệnh ở da của trẻ em gây nên các mụn rộp. Có khi dẫn đến viêm màng não (meningoencephalitid). Virut này gây cho người trong thời

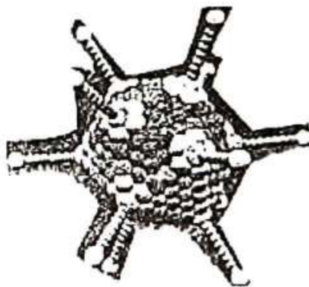
gian 1 tuần sau khi nhiễm. Bệnh zona thường xảy ra ở người lớn do viêm các dây thần kinh cột sống, mọc các mụn rộp rát như phải bỏng, không sốt, thường bài tiết ra ngoài vào thời kì cuối của bệnh. Virut này thường có mặt ở những nơi nước bẩn như ao, hồ, bể bơi. Thí nghiệm nuôi cấy virut chỉ thực hiện trên khỉ chứ không thể thí nghiệm trên gia cầm được.

7.2.5 *H. simiae* (Sabinuv virus B)

Loại virut này thường nhiễm cho khỉ, nhiễm ở hai loại khỉ là: Rhesus và Cynomorlgus. Khi người bị nhiễm thường lây từ khỉ sang người, mới đầu ở chỗ vết cắn xuất hiện các mụn rộp, gọi là nhiễm sơ cấp. Thường sau đó virut đi vào các dây thần kinh dẫn đến màng não và làm chết màng não sau 1 - 2 tuần.

7.3 Nhóm 3: *Adenovirus*

Là nhóm virut có dạng phổ rộng, vật chủ phong phú: người, khỉ, bò, chó, chuột và gà. Chromozom của *Adenovirus* được tạo thành từ một phân tử ADN xoắn. Trọng lượng phân tử 20 - 25 × 10^6. Phần cuối ADN tạo thành 100 - 400 nucleotit. Capsid được tạo thành từ 252 capsomer, kích thước trung bình 70 - 90nm cấu tạo của *Adenovirus* ở hình 6.



Hình 6.* Cấu trúc phân tử của *Adenovirus

Nhóm *Adenovirus* có tính chất kháng với các nhân tố khác và các virut khác. Virut này có thể giữ được một tháng ở trong tủ lạnh, ở nhiệt độ 56°C virut chết sau 30 phút nhưng kháng lại với ete.

• *Nuôi cấy*

Adenovirus sinh sản ở mô nuôi cấy, virut phát triển tốt nhất ở các tế bào ung thư Helal.

• Chu kì phát triển

Sự hấp thụ của virut lên tế bào vật chủ kéo dài từ 3 - 6 giờ. Phần lớn các nguyên liệu virut tìm thấy ở tế bào chất. Sự thay đổi hình thái virut quan sát thấy ở nhân. Kháng nguyên của *Adenovirus* rất phức tạp và được tạo thành từ ADN, có các thành phần: α, β và γ.

Adenovirus có 3 loại kháng nguyên tan:

α + ADN: Nhóm kháng nguyên;

β + γ: Loại kháng nguyên đặc biệt;

γ + ADN: Loại kháng nguyên đặc biệt.

Thành phần β được coi là độc tố.

Adenovirus có khả năng gây ngưng kết tế bào hồng cầu. *Adenovirus* có thể gây ung thư máu.

Adenovirus typ 12 gây ra ung thư ở loài gặm nhấm, có tác dụng gây nhiễm đường hô hấp và mắt. Thời gian gây bệnh kéo dài thường từ 5 - 7 ngày.

Adenovirus gây bệnh cho gia cầm, nhưng có tính chất rất khác nhau (ví dụ như ở chó gây bệnh cho gan và thận, nhưng ở chuột lại gây bệnh cho tim và cầu thận).

7.4 Nhóm 4: *Myxovirus*

Kích thước của virut nhóm này là 80 - 150 nm.

Nhóm virut này có phổ tác dụng rộng, có tính chất gây ngưng kết hồng cầu. Virut này nhạy cảm với ete và bền vững ở 70°C. Cấu trúc của *Myxovirus* là đặc tính quay.

Về mặt cấu tạo Myxovirus được chia theo các nhóm sau:

A) Myxovirus influenzae: Virut cúm.

1) Virut cúm A: Loại virut này gây bệnh cúm ở người, lợn, ngựa, chuột và gà.

2) Virut cúm B: Chỉ gây bệnh cúm ở người

3) Virut cúm C: Chỉ gây bệnh cúm ở người

4) *Myxovirus parotitis*: Loài này không có kháng nguyê... gây bệnh quai bị.

5) *Myxovirus newcaster*: Virut gây cúm cho gà, làm ...à hàng loạt. Loại virut này có thể nhiễm vào mắt người.

6) *Myxovirus parainfluenzae*: Á cúm.

Trong nhóm này có nhiều typ với khả năng gây bệnh khác nhau.

Typ 1: gây bệnh cho người, hấp thụ tế bào hồng cầu, ngoài ra còn gây bệnh cho gà.

Typ 2: gây cúm cho khỉ...

Typ 3: gây bệnh cúm cho người và bò.

Typ 4: chỉ gây bệnh cho người.

Nhóm virut này được nghiên cứu nhiều nhất và có ý nghĩa trong y học, có ý nghĩa lớn trong thực tế.

Trong nhóm virut này người ta chia *Myxovirus* theo kích thước thành hai nhóm sau:

Nhóm 1, virut có kích thước 100 nm.

Nhóm 2, virut có kích thước 200 nm.

B. Đặc điểm của Myxovirus

a) Phần bên trong có kháng nguyên S, chứa nucleoprotein, ARN (*Adenovirus* ribonucleotid).

b) Thành phần gây ngưng kết hồng cầu (hemaglutinin - HA) - sultyp - H1 - H15 (virut cúm A) có bản chất là protein.

c) Một số thành phần khác với số lượng nhỏ nhưng có ý nghĩa lớn (Neuraminidaza - NA).

Thành phần nucleoprotein tạo thành hai vòng xoắn khi hình thành kháng thể tổng hợp. Kháng thể này chỉ được tạo thành khi virut sống hay trong quá trình virut nhân lên trong tế bào.

Thành phần hemaglutinin có dạng hình sao khi ngưng kết tế bào hồng cầu.

Các thành phần nhỏ khác có ý nghĩa nhất là neuramin... được hình thành ngay trên bề mặt của virut giúp virut dễ tiếp... vào

màng tế bào vật chủ. Neuraminidaza có 9 loại dưới typ (N1 - N9). Nó có khả năng tiếp nhận hay hấp thụ lên bề mặt tế bào vật chủ bởi thụ thể (receptor) và tạo điều kiện cho virut gây nên phản ứng ngưng kết hồng cầu ở nhiệt độ cao. Một số virut còn có chứa Adenosin-diphosphataza như ở virut quai bị hay virut khác, ngoài ra còn có cả hemolysin có thể làm tan máu.

C. Chu kì nhân lên của Myxovirus

Các tế bào khi đã bị nhiễm *Myxovirus* thì cũng có chu kì nhân lên như nhiễm các loại virut khác:

1) Sự hấp thụ của virut vào tế bào vật chủ là có sự tiếp nhận giữa hemaglutinin của virut với tế bào tiếp nhận, màng tế bào này là mucoprotein.

2) Sự tạo thành nguyên liệu virut xảy ra ở trong nhân (nucleo-protein) và ở cả trong tế bào chất.

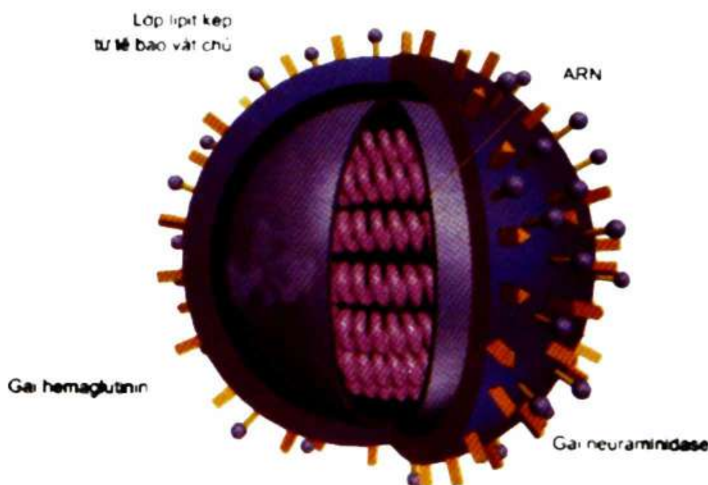
7.4.1 *Myxovirus influenzae* (virut cúm)

Virut cúm được Smith và cộng sự phân lập năm 1933. Ngày nay ký hiệu là typ A, một số năm sau người ta thấy nó khác nhau về kháng nguyên và đặt là typ B và typ C. Ba loại virut này chỉ gây cúm cho người: virut typ A thường gây nên các vụ dịch lớn, virut typ B và typ C thường gây nên các vụ dịch nhỏ ở một số địa phương. Dịch cúm năm 1918 Tây Ban Nha do typ A gây nên. Năm 1957-1959 có đại dịch cúm ở châu Á do typ A gây nên ký hiệu là A/Jap/305/57 (H2N2) dịch cúm này còn lan sang một số lục địa khác. Năm 1968 -1970 có dịch cúm Hồng Kông kí hiệu là A/Hồng Kông/1/68 (H3N2). Năm 1977 dịch cúm là A/USSR/90/77 (H1N1). Gần đây có dịch cúm gia cầm xuất hiện ở một số nước đã lây sang người gọi là dịch sars (H5N1). Cờu trúc virut cúm ở hình 7.

• Mức độ gây bệnh

Triệu chứng của bệnh cúm là sốt cao đột ngột, nhức đầu, sổ mũi, đau toàn cơ thể, người mệt mỏi. Đây là loại bệnh lây lan rất nhanh qua các giọt nhiễm. Khi bệnh nhân bị cúm, thường triệu chứng như:

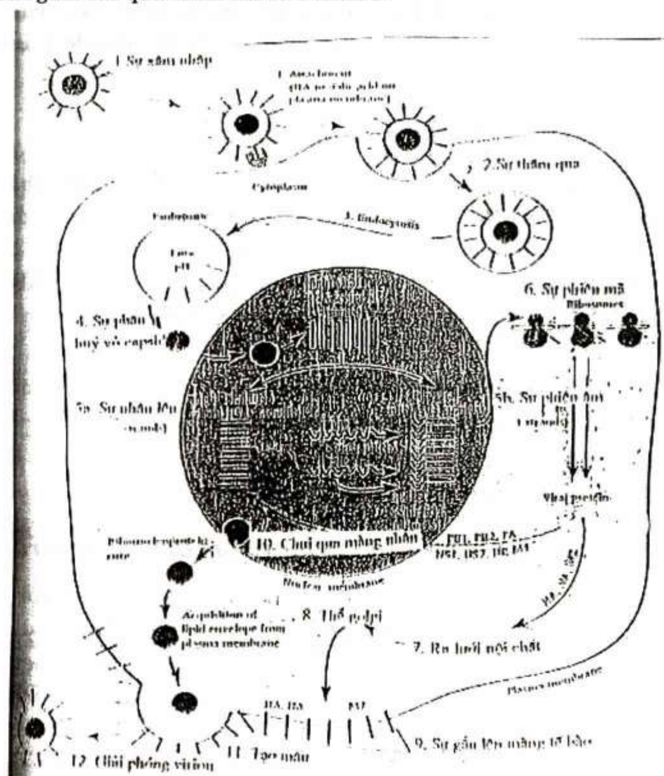
ho, hắt hơi, nói các hạt virut bắn ra không khí xung quanh, những người hít phải đã đưa virut vào đường hô hấp, virut bám vào họng (ở đây pH thấp) làm mất vỏ protein và axit nucleic được nhân lên nhanh chóng. Các virut nhân lên nhiều làm hủy hoại các tế bào đường hô hấp nên nhiều cơ quan bị nhiễm độc như hệ thần kinh, não có thể bị phù nề do rối loạn thẩm thấu các mao mạch, thời gian này xảy ra từ 1 đến 5 ngày, trường hợp nặng virut gây nên viêm phổi (nhất là ở trẻ em). Trong quá trình virut có mặt ở cơ thể đã làm giảm khả năng chống bệnh của cơ thể và tạo điều kiện cho các vi khuẩn gây bệnh khác xâm nhập, gây nên các biến chứng làm cho bệnh nặng lên. Lúc này tế bào của cơ thể sản sinh ra interferon ức chế sự nhân lên của virut, sau một thời gian nhiễm bệnh cơ thể đã có kháng thể đặc hiệu thì virut dần dần bị mất đi, lượng interferon cũng bị giảm dần, có thể sau 1 tháng hoặc hàng năm sau mới có thể bị nhiễm lại.



Hình 7. Cấu trúc virut cúm

Các xét nghiệm chẩn đoán và phân lập virut: lấy các tăm bông vô trùng cho vào mũi và họng để lấy các virut, cho tăm bông vào nước muối sinh lý có chứa chất kháng sinh để diệt khuẩn. Thông

thường giữ bệnh phẩm trong lạnh, sau đó tiêm bệnh phẩm vào màng ối của phôi gà, khi trứng gà đã ấp đủ 5 ngày thì lấy dịch nước ối và màng niệu đệm thử phản ứng ngưng kết, nếu có phản ứng ngưng kết tế bào hồng cầu thì đúng là có virut cúm. Chu trình nhân lên của virut gồm các quá trình chỉ ra ở hình 8.



Hình 8. **Chu trình nhân lên của virut trong tế bào vật chủ**

1.	Sự xâm nhập	5a.	Sự nhân lên	9.	Sự gắn lên màng tế bào
		5b.	Sự phiên mã		
2.	Sự thấm qua	6.	Sự phiên mã	10.	Chui qua màng nhân
3.	Sự mất vỏ	7.	Ra lưới nội chất	11.	Tạo mấu
4.	Sự phân hủy vỏ capsid	8.	Thể golgi	12.	Giải phóng virion

• ***Chẩn đoán virut cúm***

Lấy bệnh phẩm từ mũi họng rồi nuôi cấy trên phôi gà hoặc xác định sự có mặt của virut cúm bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu.

• ***Phòng và điều trị bệnh***

Hiện nay đã có một số thuốc dùng để phòng chống virut cúm, song cũng còn nhiều hạn chế nên tốt nhất là giữ vệ sinh để tránh lây lan.

7.4.2 Virut á cúm (*M. parainfluenzae*)

Virut á cúm được Chanok phân lập năm 1956. Tác giả đã phân lập ở trẻ em mắc bệnh đường hô hấp cấp tính, virut có một số đặc tính giống virut cúm nhưng kích thước lớn từ 150-250nm, có khi tới 400nm. Thành phần có nucleoprotein lớn với 2 vòng xoắn, có ARN bao ngoài, có khả năng ngưng kết tế bào hồng cầu. Kháng nguyên có 4 typ 1, 2, 3, 4.

• ***Mức độ gây bệnh***: thường gây viêm đường hô hấp trên như mũi, họng có khi nặng có khi nhẹ. Đặc biệt gây viêm thanh - khí, phế quản ở trẻ em. Cũng có thể gây viêm phổi, viêm phế quản cấp tính ở trẻ em, ở người lớn thường nhẹ như cảm cúm bình thường.

7.4.3 Bệnh quai bị - parotitis - thuộc nhóm *Paramyxo virus*

Bệnh quai bị do virut làm viêm tuyến nước bọt hay còn gọi là viêm tuyến mang tai. Bệnh cũng thường gây ra thành những vụ dịch do lây lan như ở những nơi đông người, bệnh thường lây lan từ người này sang người khác bởi các giọt nhiễm trực tiếp từ người bị bệnh sang người lành. Thời gian ủ bệnh từ 18-22 ngày, lúc đầu người bệnh chưa sốt, khi bắt đầu sưng tuyến mang tai lúc này bệnh nhân mới sốt. Virut sau khi vào miệng đi vào các cơ quan rồi quay lại sinh sản tại tuyến nước bọt. Thời gian này virut cũng vào máu và đi các cơ quan khác gây nên viêm phổi (bronchitis), tụy (pacreatitis), ruột, buồng trứng (ovaritis), tinh hoàn (mastitis), viêm màng não (meningoencefalitis). Bệnh quai bị đối với nam giới thường làm mất khả năng sinh con khi bệnh có biến chứng làm sưng hoặc teo một bên tinh

hoàn. Vì vậy không phải là 100% vô sinh mà chỉ khoảng 20% số trẻ nam bị vô sinh khi bị bệnh quai bị. Bệnh quai bị gây cho bệnh nhân làm sưng to hai tuyến mang tai, đặc biệt hay gặp ở trẻ em nhiều hơn người lớn (hình 9).



Hình 9. **Bệnh quai bị ở trẻ em**

• ***Nuôi cấy***

Người ta thường nuôi virut quai bị trên phôi gà đã ấp 7-8 ngày, tiêm virut vào màng ối tiếp tục ấp đủ 4-5 ngày ở 30^0C. Lúc này virut có nhiều trong dịch ối có thể nhận biết chúng qua phản ứng ngưng kết hồng cầu gà hay chuột lang.

• ***Chẩn đoán***

Bệnh quai bị có thể chẩn đoán rất dễ trên lâm sàng (hình 9) nhưng cũng có khi bệnh nhân không có những biểu hiện điển hình như trên. Hoặc có thể chứng minh trực tiếp bằng nước bọt hay nước tiểu.

• ***Lấy bệnh phẩm***

Lấy bông vô trùng tẩm nước bọt của bệnh nhân trong những ngày đầu, cho vào bình có chứa chất kháng sinh để diệt vi khuẩn rồi bảo quản trong lạnh. Thử phản ứng ngưng kết hồng cầu.

• ***Phản ứng ngưng kết***

Có thể xác định bệnh bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu hay phản ứng trung hòa. Có thể dùng phản ứng sau: tiêm 1 giọt kháng nguyên dưới da, sau 24 giờ nếu thấy xuất hiện ở chỗ tiêm một vùng xưng huyết đỏ chứng tỏ có virut quai bị.

Khi đã bị bệnh quai bị thì không bị lại nữa, có nghĩa là có miễn dịch suốt đời.

7.4.4 Virut gây bệnh sởi (*Rubela virus*)

Virut sởi lây theo đường hô hấp, virut này thường gây bệnh cho trẻ em với tỷ lệ tử vong cao. Bệnh sởi có thể lan tràn khắp thế giới với nguy cơ lây nhiễm cao.



Hình 10. Bệnh sởi ở trẻ em

- ***Đặc điểm chung của virut sởi***

Virut sởi có cấu trúc và đặc điểm sinh học giống với Paramyxovirus khác. Virut sởi có cấu trúc hình cầu, kích thước từ 120-250nm, có chứa ARN sợi đơn, protein vỏ xoắn và có vỏ bao ngoài.

- ***Mức độ gây bệnh***

Bệnh sởi thường ủ bệnh từ 12 -19 ngày. Sau đó xuất hiện các triệu chứng hắt hơi, sổ mũi, xuất huyết niêm mạc mắt, mũi, viêm phế quản, ho và ớn lạnh, sốt. Các virut thường đi vào máu rồi đến các cơ quan da làm da bị tổn thương xuất hiện các nốt phát ban quanh mang tai, trên trán khắp mặt, cổ, toàn thân. Các nốt phát ban này là đặc trưng nhất cho bệnh sởi. Sau phát ban nếu bệnh nhẹ thì sẽ khỏi hẳn, nếu bệnh nặng có thể dẫn đến những biến chứng. Những biến chứng gây nguy hiểm nhất là biến chứng vào não, viêm não cấp, tuy ít gặp. Tỷ lệ tử vong do biến chứng là 10-16 %. Nhưng nếu bệnh nhân khỏi thì cũng để lại di chứng thần kinh hoặc có thể biến chứng vào phổi làm viêm phổi nặng. Có khi gây viêm tai giữa do sởi. Bệnh sởi tạo miễn dịch suốt đời.

• *Chẩn đoán*

Virut sởi đề kháng kém, với các tác nhân bị tiêu diệt nhanh bởi formalin, tia cực tím, nhiệt độ, nhưng chịu được ở pH từ 5-10. Nuôi cấy virut sởi trên tế bào phôi gà, thận khỉ hay trên chuột, theo dõi tế bào bị hủy hoại. Có thể phân lập virut trên các tế bào bị bệnh, lấy nhầy mũi họng và máu trong những ngày đầu bị bệnh, sau khi phân lập xác định virut bằng phản ứng trung hòa, có thể dùng chẩn đoán huyết thanh để phát hiện virut bằng các phản ứng gây ngưng kết hồng cầu.

• *Phòng và điều trị bệnh*

Đã có vacxin phòng bệnh sởi loại vacxin sởi chết và vacxin sởi sống giảm độc lực. Hiện nay vacxin sởi sống đã giảm độc lực được sử dụng rộng rãi tiêm cho trẻ em 12 tháng tuổi để phòng sởi. Khi có bệnh sởi phải kịp thời cách ly chống lây lan.

7.4.5 Virut gây bệnh dại (*Rabiesvirus)* thuộc nhóm *Rhabdovirus*

a. Đặc điểm và cấu trúc virut dại

Một tác nhân gây bệnh quan trọng nhất có mang (-) ARN là virut gây bệnh dại ở người và động vật. Virut bệnh dại gọi là *Rhabdovirus* từ chữ *Rhabdo* nghĩa là “que” xuất phát từ hình dạng của virut. Một loại *Rhabdovirus* khác được nghiên cứu kỹ lưỡng là *Vesicular stomatitis virus* (tức virut gây bệnh ở dạ dày). Loại virut này gây bệnh cho gia súc và người. Một số loài *Rhabdovirus,* gây bệnh lùn ở người và bệnh vàng lá ở khoai tây, virut này có thể nhiễm đối với cả côn trùng cũng như một số thực vật khác gây ra những tổn thất lớn cho lâm nghiệp.

Rhabdovirus là loại virut có màng bọc với một vỏ lipit rộng bao bọc xung quanh hạt nhân. Trên động vật *Rhabdovirus* có hình viên đạn chiều dài khoảng 175 nm và đường kính là 70 nm. Nhân capsid (nucleocapsid) đối xứng xoắn và chiếm một phần nhỏ của hạt virut (2-3% thành phần của virut là ARN, tương đương với 30% thành phần ARN của virut không vỏ bọc).

Hạt virut (virion) chứa một số enzim không thể thiếu cho qúa trình nhiễm là: ARN polymeraza, ARN methylaza và một số enzim khác. Sự có mặt của ARN polymeraza là không thể thiếu vì virut mang (-)ARN và không thể phục vụ như ARN thông tin, tế bào vật chủ cũng không chứa enzim có thể phiên mã ARN thành ADN.

b. Sự nhân lên của virut

ARN của *Rhabdovirus* được phiên mã thành hai loại ARN khác nhau trong tế bào chất. Kiểu tổng hợp ARN thứ nhất tạo thành một loạt các ARN thông tin từ các gen khác nhau của virut. Loại thứ hai phiên bản dương toàn bộ gen của ARN virut (đối với vi sinh vật có độ dài 11,162 nucleotid). Những bản (+) ARN dài này sẽ dùng làm khuôn mẫu để tạo ra (-) ARN cho thế hệ sau của virut. Mỗi ARN thông tin chỉ mã hóa cho một protein. Quá trình này có một cơ chế để đảm bảo qúa trình giải mã sẽ dừng lại ở điểm cuối của mỗi gen và một chuỗi poly A được gắn vào đuôi của mỗi ARN thông tin. Khi mà ARN thông tin chứa gen ARN polymeraza được hình thành thì cũng là lúc mà enzim ARN - polymeraza được tổng hợp. Dẫn tới sự hình thành rất nhiều (+)ARN bao gồm cả ARN thông tin và (+)ARN khuôn mang chiều dài của toàn bộ bộ gen ARN virut. Dịch mã ARN thông tin dẫn tới sự hình thành protein vỏ, còn sự phiên mã của (+)ARN với độ dài đầy đủ của bộ gen ARN làm thành những (-) ARN. Sự lắp ráp của virut có vỏ bọc phức tạp hơn so với sự lắp ráp virut không có vỏ bọc, có hai loại protein vỏ được tạo ra. Đó là protein của nhân capsid và protein của vỏ. Capsid nhân trước hết được hình thành do sự tương tác của các protein capsid nhân xung quanh ARN của virut. Những protein này được tổng hợp ở ribosom trong tế bào chất. Những protein của màng vỏ chứa đoạn đầu kị nước được tổng hợp bởi ribosom mà bản thân nó cũng liên hệ với màng. Khi những protein này tổng hợp các gốc đường sẽ được gắn vào và tạo thành những glycoprotein. Những protein này đặc trưng cho protein màng và được chuyển tới màng tế bào và ở đó sẽ thay thế protein màng của vật chủ (những chuỗi đầu sẽ được loại bỏ). Các capsid nhân sau đó được chuyển tới khu vực màng có chứa glycoprotein virut. Các capsid nói trên nhận biết chính xác sự có mặt của protein virut. Những capsid nhân này sẽ nối với glycoprotein và mọc chồi qua đó và kết quả là tạo

thành màng bọc bởi glycoprotein. Cuối cùng là hình thành virut có màng bọc với phần lipid từ tế bào chủ còn protein màng được mã hóa bởi virut. Trong quá trình nảy chồi, bản thân nó không phá hoại đối với tế bào chủ và như vậy sẽ giải phóng các hạt virut trong một thời gian tương đối dài (sự tổn thương tế bào chủ tuy vậy vẫn xảy ra vì một lý do nào đó chưa được biết).

c. Mức độ gây bệnh

Virut gây bệnh dại là loại virut sinh sản ở trung ương thần kinh. Chúng gây bệnh cho chó, mèo, trâu bò từ đó sang người. Khi chó, mèo dại cắn người, virut dại sẽ theo dây thần kinh vào trung ương thần kinh, sinh sản ở đây và gây nên cái chết của người.

Virut gây bệnh dại chia làm 2 giai đoạn:

Giai đoạn 1: là giai đoạn hung dữ gây ảo giác, con chó lúc đầu khi bị nhiễm virut dại có hiện tượng buồn và đi lang thang. Sau đó dần dần tìm ăn mảnh sành, sỏi đá, không phân biệt được chủ và mọi vật lúc tỉnh lúc gây ảo giác, đi chơi xa, sau đó trở thành giai đoạn hung dữ, lúc này virut dại ở nước bọt của chó là rất nhiều, lưỡi chó thè ra, rớt dãi nhỏ ra cỏ, đường, trâu bò hoặc mèo ăn phải cũng trở thành điên. Giai đoạn hung dữ kéo dài từ 5 -7 ngày, giai đoạn này chó có thể chết.

Giai đoạn 2: Giai đoạn tê liệt, mới đầu liệt 2 chân trước, rồi liệt 2 chân sau, lúc này chó thích ở nơi có bóng tối và xuất hiện triệu chứng sốt, sợ ánh sáng, sợ nước. Sau khi liệt 2 chân sau, rồi liệt toàn thân, chó chết sau 3 - 4 ngày. Khi bị chó dại cắn thì tùy theo vết cắn nông hay sâu, gần trung ương thần kinh hay xa mà virut phát triển nhân lên ở bên trong của tế bào, vật chủ, virut sinh sản ở trung ương thần kinh. Chó dại có khi phát bệnh sau một năm có thể không chết nhưng nếu chó dại cắn vào người thì bao giờ người cũng chết.

d. Phòng và điều trị bệnh

- Cần tiêm vacxin bệnh dại cho chó.

- Tiêu diệt những động vật bị dại như chó, mèo nếu đã bị chó, mèo dại cắn nên tiêm vacxin phòng dại hoặc tiêm kháng huyết thanh chống dại tùy từng mức độ và liều lượng khác nhau.

7.5 Nhóm 5: *Arbovirus*

Nhóm virut này được mang và truyền từ côn trùng sang người.

Virut nhóm này thường ký sinh ở động vật có xương sống và côn trùng. Nhưng chúng không thể mang virut từ loài này sang loài khác. *Arbovirus* có khoảng 150 loài và tổng số các loài có thể tăng hơn. Virut nhóm này thường có các độc tố. Trong nhóm này virut gây bệnh thường là rất nặng, được chia ra nhiều nhóm với tác dụng gây bệnh khác nhau.

Người ta đã biết được 15 nhóm theo các kháng nguyên giống nhau gồm:

Nhóm A: Nhóm chứa virut gây viêm não ngựa và tạo nên nhiều độc tố mới nguy hiểm.

Nhóm B: Virut gây sốt xuất huyết hay còn gọi là sốt rét *Dengue*, viêm não Nhật Bản B, viêm não Lousk, sốt rét vàng. Đây là nhóm có ý nghĩa nhất.

Nhóm C: Chứa virut gây độc tố, người ta đã phân lập được ở Brazil.

Nhóm D: Virut nhóm này thường xuất hiện ở Mỹ và ở châu Phi. Khi nhiễm virut nhóm này thường xuất hiện viêm não (Encephalitid).

• *Mức độ gây bệnh*

Khi nhiễm *Arbovirus,* thường phát hiện thấy virut có nhiều ở trong gan và thận như trong bệnh sốt rét. Ngoài ra còn có dấu hiệu khác nhau như thấy ở lá lách, các cơ quan tiêu hóa, sốt rét vàng, viêm màng não (Encephalitid) gây nên ở mức độ nặng nhẹ khác nhau, thường là không đặc hiệu. Có khi có dấu hiệu như cảm cúm rồi dừng lại nhưng phần lớn nhiễm *Arbovirus* là âm ỉ.

• *Tính chất của virut*

Tính chất sinh học của *Arbovirus* là có tính thay đổi. Độ lớn của virut này là 15 - 40 nm, kém bền vững với nhiệt độ phòng và nhiệt độ lạnh nhưng lại rất bền vững với đông khô, có thể để trong vòng 6 năm ở nhiệt độ khô, virut bị ức chế bởi ete. *Arbovirus* có dạng hình trứng chứa ARN, protein và photpholipit. Đây là thành phần quan trọng

của *Arbovirus*, liên quan đến quá trình nhiễm virut. Cho nên nếu muốn làm mất tính chất nhiễm của virut này thì có thể thủy phân lớp photpholipit bằng enzim photpholipaza.

• Thử nghiệm gây bệnh

Virut nhóm này có vật chủ rộng rãi trong tự nhiên, thường nhiễm trong tự nhiên vào gia cầm, gây nên viêm màng não. Vật nuôi nhạy cảm nhất với virut này là chuột trắng (chuột bạch). Gần đây người ta cũng thử trên các mô nuôi cấy. Ở một số *Arbovirus* khác lại khó xác định hình thái của nó. Ví dụ như virut viêm màng não khó xác định được sự thay đổi về mặt hình thái, cho nên muốn xác định được khả năng sinh sản của virut trong tế bào vật chủ, người ta phải thử với khả năng tạo thành interferon. Interferon có ý nghĩa trong việc sử dụng các mô nuôi cấy, ví dụ muốn chứng minh virut gây viêm não ngựa, virut này rất nhạy cảm với Interferon và đây là loại thuốc thử tốt đối với virut loại này. Phần nguyên liệu của virut xuất hiện trước tiên ở tế bào chất, sau đó đi dần đến màng tế bào, lúc này virut đã hình thành đủ các protein và axit nucleic (virut chín - virion).

Tính chất rất đặc biệt của virut nhóm này là khả năng nhiễm ở mô nuôi cấy. Tế bào bị nhiễm virut và tế bào bình thường không khác nhau nhiều nhưng có thể thay đổi về hàm lượng đường và sự tạo thành interferon. Ví dụ như virut viêm màng não kháng lại tế bào nhiễm trong thời gian hơn 1 năm, trong thời gian này người ta quan sát thấy virut mất độc lực.

• Sự lan truyền

Ở *Arbovirus* người ta đã xác định khả năng xuất hiện của nó trong tự nhiên là rất phong phú, chúng có ở động vật có xương sống và côn trùng bị nhiễm virut trong tự nhiên rồi lây sang người hay vật nuôi trong nhà. Khi nhiễm vào người thường do loài gặm nhấm như chuột cắn, còn phần lớn là do muỗi cắn hay do các loại bọ chét khác nhau. Tại chỗ bị côn trùng cắn trên cơ thể người hoặc gia cầm virut sinh sản ở đó rồi theo máu đi tới các cơ quan và đến trung ương thần kinh. Sinh sản ở trung ương thần kinh gây viêm não nặng.

Sau đây trình bày một số bệnh do *Arbovirus* gây nên:

7.5.1 Viêm não ngựa (*Encephalitid)*

Bệnh viêm não ngựa gây nên bởi 3 loại virut gọi là virut miền Tây, Đông và Venezuela, cả ba loại này đều nhiễm từ ngựa sang người.

Dấu hiệu: Đầu tiên là đau đầu, mất ngủ, sốt rồi có những dấu hiệu về não như nôn, sốt cao và bại liệt. Bệnh khó phân biệt với các bệnh viêm não khác. Bệnh gây hại cho não, virut xâm nhập vào cơ thể người bằng con đường máu do các côn trùng như muỗi cắn và hút máu rồi truyền sang người lành. Bệnh này lây lan hay gặp từ ngựa sang người, xuất hiện ở một số nước như ở Mỹ. Ở châu Âu, bệnh do các loại muỗi gây nên. Virut có kích thước 30 - 50 nm, thành phần gồm có: photpholipid, cholesterol, axit béo và ribonucleoprotein. Virut này sinh sản tốt nhất ở mô nuôi cấy và phôi gà.

Muốn thí nghiệm để chứng minh bệnh này người ta thử trên ngựa, khỉ, chuột, theo dõi thí nghiệm trên chuột trong vòng 2 đến 3 ngày. Quan sát những dấu hiệu về não để đánh giá virut.

7.5.2 Virut Dengue gây sốt xuất huyết

Đây là một bệnh do virut gây nên phổ biến ở các vùng nhiệt đới (trong đó có nước ta) và các nước Đông Nam Á.

- ***Dấu hiệu***

Ban đầu người bệnh thấy đau đầu, sốt cao 39- 40°C. Sau 5-8 ngày đau cơ nhiều và có dấu hiệu viêm màng não. Sau đó gan, thận và các cơ quan khác có nhiều thay đổi. Người bệnh sốt cao, đau cơ dữ dội, đồng thời xuất hiện các nốt xuất huyết dưới da. Tiếp theo là giai đoạn hạ nhiệt độ của cơ thể do bị xuất huyết nhiều, đầu tiên ở hai chân, hai tay và toàn thân, thậm chí cả các cơ quan bên trong như dạ dày ruột. Nếu bệnh nhân đang sốt cao mà hạ nhiệt độ, huyết áp tụt sẽ rất dễ tử vong.

Virut này có kích thước 17 - 25 nm, nhạy cảm đối với các tác nhân vật lý và hóa học. Bệnh do muỗi truyền (*Aedes aegypty*) một loại muỗi vằn. Để phòng chống bệnh này cần dùng vacxin.

• Thí nghiệm chẩn đoán

Lấy máu bệnh nhân để xét nghiệm, thường máu được lấy vào những ngày đầu, pha huyết thanh theo tỷ lệ 1/10 - 1/100 rồi tiêm vào não chuột nhắt trắng non. Theo dõi chuột trong 5-7 ngày, thấy chuột ốm là có virut, có thể chẩn đoán bằng huyết thanh thông qua phản ứng ngưng kết hồng cầu, phản ứng trung hòa và một số phản ứng khác.

7.5.3 Sốt rét vàng

Bệnh này do virut gây nên, bệnh thường xuất hiện ở miền Tây châu Phi, miền Nam và giữa của nước Mỹ.

• Dấu hiệu

Mới đầu người bệnh thấy khó chịu như mắc bệnh cúm và sốt cao, sau đó xuất hiện nhanh protein ở nước tiểu (thời gian từ 4-10 ngày). Nếu sau một số ngày không khỏi thì sẽ xuất hiện trạng thái nhiễm độc tố nặng, nôn nhiều, nôn ra chất đen, mất nước nhanh rồi chết. Tỉ lệ chết ở bệnh này rất cao từ 15 - 80%, đặc biệt ở trẻ em.

7.5.4 Viêm não Nhật Bản B

Virut này được phân lập và nghiên cứu ở Nhật Bản năm 1934, virut gây viêm não nặng và thường có tỷ lệ tử vong cao tới 60-70%, các virut này sinh sản và phát triển tốt ở não, các mao quản ở não bị tổn thương rồi gây nên hiện tượng phù nề và xuất huyết. Đặc biệt, virut có ở trung ương thần kinh làm hủy hoại tế bào thần kinh, virut nhân lên rất nhanh làm cho bệnh nhân sốt cao, hôn mê và có thể chết. Nhưng nếu bệnh nhân có sức đề kháng cao sẽ hạn chế sự nhân lên của virut nên bệnh sẽ nhẹ hơn. Thời gian gây bệnh của virut từ 1-4 ngày, tuy vậy còn phụ thuộc vào sức đề kháng của từng người. Loại virut này có kích thước nhỏ từ 20-30 nm.

• Sự truyền bệnh

Sau khi muỗi cắn, truyền virut qua da theo đường máu rồi vào các cơ quan bên trong. Đây là bệnh rất nguy hiểm nhưng hiện nay đã có vacxin phòng tránh.

• *Chẩn đoán*

Phân lập virut, sau đó tiêm trên não chuột bạch mới đẻ hoặc nuôi trên tế bào muỗi, rồi thử bằng phản ứng huyết thanh để phát hiện kháng thể đặc hiệu: phản ứng ngăn ngưng kết hồng cầu.

Bảng 13. Tóm tắt đặc điểm của nhóm *Arbovirus* gây bệnh

Nhóm	*Virut*	*Bệnh*	*Vật mang*
A (3 loại)	Viêm não ngựa miền Đông, Tây và Venezuela	Viêm não nặng	Muỗi, bọ chét
B (11 loại)	Dengue Viêm não Nhật Bản B Sốt rét vàng và một số bệnh khác	Đau cơ Viêm não nặng Gan, thận	Muỗi Muỗi Muỗi
C (6 loại)		Nhẹ	Muỗi

7.6 Nhóm 6: *Picornavirus* (Nanivirus)

Đây là nhóm virut phong phú trong tự nhiên, gây bệnh bởi nhiều thành phần khác nhau. Nhóm virut này có những tính chất như:

- Kích thước virut nhỏ: 15 - 30 nm
- Kháng lại đối với ete.
- Chứa ARN.
- Thường xuất hiện ở cơ quan tiêu hóa và hô hấp.

Picornavirus gây nên nhiều loại bệnh với những tính chất khác nhau nên được chia ra làm nhiều nhóm. Chúng gây bệnh cho gia cầm và ở người thì gây bệnh không nặng nhưng bệnh dai dẳng, lâu khỏi.

Nhóm *Picornavirus* được chia ra thành 3 nhóm.

1. *Enterovirus*: Virut gây bệnh đường ruột và bại liệt, chúng gồm:

   a. *Poliovirus* typ 1, 2, 3

   b. *Coxsaskie* A (23 typ)

   c. *Coxsaskie* B (6 typ)

   d. *Echovirus* (31 typ)

2. *Rhinovirus* (30 typ), nhóm virut này gây bệnh: cảm lạnh, ho sổ mũi, nhức đầu.

3. Không phân loại nhưng nhóm virut này tương tự *Enterovirus*, nhóm này chưa được định nghĩa một cách rõ nét.

Tính chất: Nhóm virut này gây bệnh cho người và gia súc rất phong phú, thường gây bệnh về đường hô hấp và đường tiêu hóa, gây bệnh bại liệt ở trẻ em. Bệnh thường phổ biến ở các nước trên thế giới. Người ta đã sản xuất được vacxin phòng bệnh bại liệt nên tỷ lệ nhiễm bệnh giảm rất nhiều. Virut nhóm này sinh sản tốt ở mô tế bào, *Enterovirus* phân lập được từ tế bào biểu bì.

7.6.1 Virut gây bệnh đường ruột (*Enterovirus*)

Enterovirus là nhóm chịu được nhiệt độ nóng tới 50°C trong một số giờ. Các tế bào nhiễm ở mô nuôi cấy xuất hiện tương đối sớm. Tế bào bị nhiễm cần 18 chỗ tiếp nhận đặc biệt, sau tiếp nhận đó virut có chu kì phát triển khoảng 5 - 7 giờ trong tế bào vật chủ và khi đã nhân lên trong tế bào vật chủ thì sự tổng hợp protein diễn ra trong tế bào, cuối cùng tạo thành khoảng 200 virion từ mỗi tế bào vật chủ đã bị nhiễm virut.

• ***Mức độ gây bệnh***

Enterovirus khi xâm nhập vào cơ thể chủ yếu bằng con đường tiêu hóa hoặc đường hô hấp (khi thở). Sau đó virut sinh sản ở đường hô hấp và ruột non, các nguyên liệu virut chủ yếu ở ruột non, sau đó đến ruột già và ra ngoài qua phân. Cũng có khi chúng có mặt ở các mạch máu, nhưng trong quá trình này không gây nên các dấu hiệu nặng, nhưng do virut theo đường máu nên có thể đến các cơ quan trong cơ thể. Chúng có thể đến não, tủy sống, vào các cơ tim. Trường hợp như vậy thường thấy ở người ít tuổi, khỉ còn non trẻ (khỉ con) hơn là những người già hay khỉ già. Người ta cho rằng, có thể do hoạt động của các kháng thể ở những trẻ em yếu sẽ không đủ khả năng để ngăn cản được sự hoạt động của virut trong cơ thể.

7.6.2 Virut gây bệnh bại liệt ở trẻ em (*Poliovirus hominis*)

Virut này lây lan qua đường tiêu hóa và hô hấp, trực tiếp từ người này sang người khác qua các giọt nhiễm khi mà các virut được bài tiết ra ngoài qua đường nước tiểu, phân và nước mũi.

Poliovirus hominis xuất hiện 3 loại kháng nguyên, kích thước virut nhỏ khoảng 18 - 25 nm, dạng hình học gồm 20 cạnh được tạo thành dưới 60 đơn vị.

Để xác định virut người ta thường nuôi trên tế bào thận khỉ.

a. Tính chất

Poliovirus tương đối bền vững với các tác nhân vật lý, hóa học. Nhưng lại chịu tác dụng kém bởi các tia cực tím và sự khô. Đặc biệt ở trong phân virut lại giữ được thời gian lâu, bền vững với nhiệt độ lạnh, ở nhiệt độ 62°C virut này chịu được trong khoảng thời gian là 30 phút.

Poliovirus xuất hiện tính kháng nguyên tương đối bền vững. Vì vậy nó làm thay đổi tính chất sinh học. Kháng nguyên gồm có hai loại là kháng nguyên D và kháng nguyên C. Kháng nguyên D có ở phần đầu của virut, còn kháng nguyên C có ở phần ARN của virut.

b. Kháng thể

Ở những cơ thể đã bị nhiễm *Poliovirus* thường xuất hiện kháng thể để trung hòa được virut. Các kháng thể ngăn cản không cho virut đi đến trung ương thần kinh. Loại kháng thể này được hình thành sau khi nhiễm virut một tuần, sau đó lượng kháng thể dần dần tăng lên và đạt cao nhất sau 4 đến 6 tuần. Sau thời gian này lượng kháng thể giảm dần. Muốn phân lập được virut này ta thử nghiệm lại trên mô nuôi cấy từ 2 - 5 ngày, sau đó phân lập để xác định virut. Để phòng chống bệnh bại liệt, hiện nay người ta đã sản xuất được hai loại vacxin là vacxin Salk và Sabin. Loại vacxin Salk là vacxin chết, virut được nuôi trong tế bào thận khỉ rồi gây chết bằng formalin, người ta tiêm vào người dưới da. Loại vacxin sống: vacxin Sabin dùng chủng virut sống nhưng đã làm giảm độc lực của virut. Thường dùng cho trẻ em uống theo liều quy định ở độ tuổi khác nhau.

Bảng 14 chỉ rõ thời gian về sự có mặt của virut bại liệt trong các cơ quan.

Bảng 14. **Sự xuất hiện của virut gây bệnh bại liệt ở khỉ và người**

Sự có mặt của virut	*Thời gian (ngày)*													
	1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*	*13*	*14*
Trong phân	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Trong nước mũi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Tuyến tiêu hóa	+	+	+	+	+	+	+	?	?	?	-	-	-	-
Máu	-	-	±	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-
Mỡ nâu	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Hệ thống hạch	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Hệ thống thần kinh trung ương	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cơ	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Kháng thể	-	-	-	-	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+
Bại liệt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

7.6.3 *Virut Coxsacskie*

Nhóm virut này gọi là virut nhóm C phân lập được từ năm 1947. Đầu tiên người ta phân lập được từ phân trẻ em bị bệnh bại liệt. Bức tranh về virut nhóm C này là rất đầy đủ.

a. Dấu hiệu

Khi bắt đầu nhiễm virut này, người bệnh thấy đau ở các cơ, rồi đến các cơ quan sau đó nhiễm vào não, đau đầu nhiều và nôn. Virut này xâm nhập vào cơ thể qua đường miệng và cơ quan tiêu hóa sau đó vào máu. Bị nhiễm virut có thể chỉ do một vài giọt nước như nước mắt, nước mũi, các dịch tiết từ các tuyến, virut có mặt ở trong phân và dịch tiết từ khi bắt đầu ốm đến khi khỏe. Bệnh này xuất hiện ở hầu hết các nước trên thế giới, thường vào mùa hè và mùa thu, phần lớn là ở trẻ em. Người ta có thể phân lập được virut này từ côn trùng và nước thải. Ngoài virut nhóm C người ta còn phát hiện ra virut nhóm B cũng rất nguy hiểm thuộc nhóm Coxsacskie.

b. Tính chất của virut

Tương tự như polyomyelitid, hai loại virut nhóm C và B thường xuất hiện đồng thời trong ruột cũng như trong biểu bì.

c. Tính chất gây bệnh

Virut nhóm C có kích thước nhỏ khoảng 20 nm. Loại virut này gây nhiễm bệnh chủ yếu cho người, có mặt ở nhiều nơi khác nhau, một số sinh sản ở trong cơ hay xương thậm chí cả thần kinh. Vì vậy, bệnh nhân bị nhiễm virut loại này thường bị liệt hoặc chết. Muốn thử virut nhóm này người ta cấy virut vào gia cầm rồi theo dõi khả năng bị liệt của nó, dẫn đến cái chết. Virut nhóm A cũng gây nên đau cơ dữ dội và có thể dẫn đến liệt.

Virut nhóm A và C xuất hiện 24 loại kháng nguyên.

Phân lập virut nhóm này thường lấy mẫu từ phân, hay từ nước mũi của đường hô hấp trên. Phân lập ở các cơ trơn, ở trung tâm thần kinh khi bệnh nhân đã chết sau 2 giờ, lấy mẫu để phân lập virut.

7.6.4 ECHOVIRUS (Enteric - cytopathogenic - human - orphan)

Echovirus phân lập được từ nước mũi và trung tâm thần kinh của người.

• ***Tính chất của* Echovirus**

Đây là loại virut có kích thước nhỏ khoảng 20 nm. Cũng giống *Poliovirus* nhưng có một loại typ 10 có kích thước lớn hơn. Tính chất của virut này là kháng lại nhiều điều kiện khác nhau, virut có thể tồn tại trong điều kiện lạnh nhiều tháng, nhiệt độ phòng hàng tuần và kháng lại các loại kháng sinh.

Echovirus có nhiều typ gây nên nhiều bệnh khác nhau.

Echovirus chỉ gây bệnh cho người. Typ 6 và typ 8, thường gây nhiễm các dây thần kinh và vào trung ương thần kinh. Gây nên viêm họng, sưng họng thường do typ 4, 9, 16 và typ 18. Những loại typ này chủ yếu là gây bệnh cho trẻ em.

Echovirus có mặt ở hầu hết các nước trên thế giới. Thường virut bài tiết ra ngoài qua phân và dịch nước mũi, nước bọt, cũng như các loại dịch khác, nhưng chủ yếu qua nước bọt. Người ta thấy nó tương tự như virut gây bệnh bại liệt polyomyelitit. Virut này có 28 loại kháng nguyên khác nhau.

7.6.5 Virut gây viêm đường hô hấp và đường ruột (*Rheovirus*)

• ***Tính chất***

Nhóm virut này có một số đặc tính tương tự như *Myxovirus,* kích thước virut khoảng 60 - 90 nm, có khả năng kháng với ete, nhiệt độ cao, chứa ARN và 3 loại kháng nguyên. Virut nhóm này có thể gây viêm đường hô hấp trên. Triệu chứng là ho, sổ mũi, viêm phổi, nặng hơn là gây viêm màng não và tiêu chảy. Nhóm virut này gây phản ứng ngưng kết hồng cầu, nếu thử máu cũng có thể biết được. Người ta phân lập được từ ruột và đường hô hấp của người khỏe mạnh và cả người có sức khỏe yếu. Trong thời kì ốm, virut bài tiết ra ngoài qua phân và nước mũi.

Rhinovirus cũng thường gây nên viêm đường hô hấp trên như sổ mũi, nhức đầu, cảm lạnh, virut này có kích thước nhỏ, chứa ARN, giống các virut đường ruột thường cùng với một số nhóm virut khác gây bệnh cảm lạnh, nhưng virut có sức đề kháng kém hơn với các tác nhân vật lý. Chúng chịu được ở nhiệt độ 50°C, pH thấp, kháng lại với ête và chịu được lạnh ở –70°C. Loại này có nhiều typ khác nhau, khi xâm nhập vào đường hô hấp với thời gian khoảng 1 tuần thì bệnh có thể khỏi nhanh nhưng có khi dai dẳng tới vài tuần mới khỏi.

Virut gây tiêu chảy cấp ở trẻ em còn có *Rotavirus* thuộc họ *Reoviridae.* Virut rota trưởng thành có hình khối cầu 20 mặt, đường kính là 75nm, hình thái của virut này giống như một cái bánh xe có cái gai ngắn và một cái vành rất nhẵn. Tên virut rota theo tiếng La-tinh là bánh xe, chuỗi nucleocapsid của virut được tạo thành bởi 3 vòng xoắn đồng tâm gồm 11 đoạn ARN kép. Cấu trúc capsid của *Rotavirus* gồm 3 lớp: lớp ngoài, lớp trong và lớp lõi chứa các protein cấu trúc khác nhau. *Rotavirus* tồn tại ở nhiệt độ thấp (0 - 20°C) trong

nhiều năm, nhưng virut này bất hoạt ở nhiệt độ cao hơn 45°C. *Rotavirus* bền vững với pH rộng từ 3 - 10 và có sức đề kháng cao với ete, chloroform, kháng sinh. Đây là loại virut gây tiêu chảy cấp ở trẻ em khá phổ biến và nguy hiểm mới được chú ý trong những năm gần đây, đặc biệt ở trẻ em từ 6 đến 24 tháng tuổi, trẻ sơ sinh ít khi bị bệnh. Tuy vậy người lớn cũng có thể bị nhiễm bệnh. Ngoài khả năng gây bệnh cho người virut còn gâu bệnh cho thỏ, mèo, dê, bê, khỉ...

Mức độ gây bệnh: Virut này gây viêm dạ dày, ruột cấp. Bệnh thường xuất hiện đột ngột sau thời gian ủ bệnh khoảng một đến hai ngày kể từ khi virut xâm nhập vào cơ thể. Triệu chứng ban đầu là bệnh nhân nôn và tiêu chảy, phân lỏng kéo dài từ 3 đến 9 ngày. Bệnh tiêu chảy cấp gây nên tình trạng mất nước có thể dẫn tới tử vong nếu không được xử lý kịp thời.

Chẩn đoán: Lấy bệnh phẩm làm tiêu bản rồi soi kính hiển vi điện tử hoặc dùng các phương pháp xác định hiện đại như phương pháp ELISA để xác định sự có mặt của virut này. Phương pháp này dựa vào sự kết hợp giữa kháng nguyên với kháng thể để phát hiện kháng nguyên trong phân trẻ em hoặc dùng kỹ thuật điện di kỹ thuật huỳnh quang.

Phòng và điều trị: Cần phát hiện sớm bệnh và điều trị kịp thời, chống hiện tượng mất nước kéo dài.

7.7 Một số virut khác gây bệnh

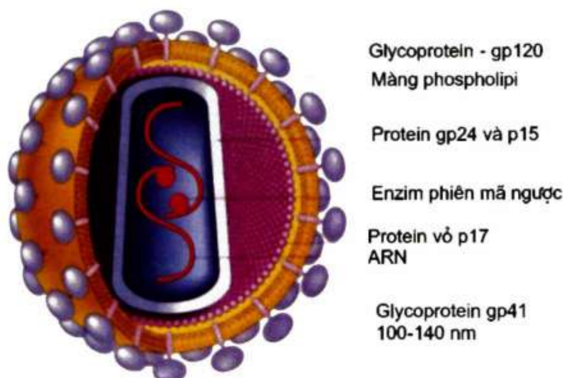
7.7.1 Human immunodeficiency virus - HIV

Virut HIV làm suy giảm hệ thống miễn dịch - làm mất khả năng miễn dịch của người và gây nên bệnh AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome) hay còn gọi là bệnh SIDA (Syndrome immuno deficience acquire).

Năm 1981, lần đầu tiên người ta phát hiện có hai người da trắng - người Mỹ đồng tính luyến ái bị viêm phổi nặng, điều trị bằng kháng sinh nhưng không khỏi. Người bệnh có hiện tượng suy giảm miễn dịch. Sau đó người ta phát hiện ở New York và California có 26 người cũng đồng tính luyến ái bị suy giảm hệ thống miễn dịch.

Năm 1983 chính thức phân lập được virut gây ảnh hưởng tới hệ thống miễn dịch từ những người bị bệnh và đặt tên nó là virut HIV. Năm 1984 các nghiên cứu về gen của virut đã xác định chính xác virut gây bệnh AIDS và đặt tên là HIV typ 1. Virut này có gen là ARN và có enzim phiên mã ngược. Năm 1986 người ta phân lập được một virut mới và đặt tên là HIV typ 2. Hai loại virut này đều làm suy giảm hệ thống miễn dịch của người và đặt tên chung là virut HIV.

Năm 1987 hai Hội đồng của Tổ chức Y tế Thế giới đã công bố HIV là một loại virut xảy ra tự nhiên và có nguồn gốc địa dư không xác định. HIV thuộc nhóm *Retrovirus*. Nhóm virut này gây ung thư cho người và động vật.



Hình 11. **Hình thái và cấu trúc của HIV**

• ***Bao ngoài:*** Là một màng có hai lớp lipit, dưới màng là các gai glycoprotein có trọng lượng phân tử là 120 Kilodanton (kDa) ký hiệu là gp120 hay còn gọi là protein màng ngoài. Xuyên qua các lớp lipit kép là các lớp glycoprotein gp 41 (protein xuyên màng), gp120 và gp 41 gắn với nhau tạo thành các phân tử gp160.

• ***Vỏ protein:*** Có dạng hình cầu gồm các phân tử protein có trọng lượng phân tử 18 kDa, gp18.

• ***Lõi:*** Có dạng hình trụ được bao bọc bằng một lớp protein là gp 24. Trong lõi có hai sợi ARN đơn, có enzim phiên mã ngược và một số

protein có trọng lượng phân tử nhỏ. Trong mỗi sợi gen ARN của virut này có ba gen cấu trúc là gen *gag* - gen mã hóa cho các protein trong của virut, gen *pol* sao mã cho các enzim phiên mã ngược, gen *env* mã hóa cho protein bao ngoài của virut gp120.

Sự nhân lên của HIV trong tế bào vật chủ tương tự như *Retrovirus*.

- Khi virut HIV xâm nhập vào tế bào vật chủ nó gắn lên bề mặt của tế bào tiếp nhận - hay thụ cảm. Phần gp120 bao ngoài của virut sẽ gắn vào receptor ở trên bề mặt tế bào. Nhiều trường hợp thụ thể tế bào là CD_4 có ở lympho bào T hoặc có ở một số tế bào khác nhau: đại thực bào, bạch cầu đơn nhân hay tế bào lympho B.

- Sau khi virut gắn vào màng tế bào và hòa tan màng, ở đây phân tử gp41 thông qua receptor của tế bào cắm sâu vào màng tế bào làm cho virut hòa vào màng tế bào rồi cho gen của virut vào trong tế bào

Tiếp theo là qúa trình phiên mã. Nhờ enzim phiên mã ngược sao sợi ARN của virut thành sợi ADN bổ sung cADN

- Sự gắn kết gen: Sợi ARN gen của virut kết hợp cADN thành chuỗi ARN/ ADN - chuỗi lai này chuyển thành hai sợi ADN xoắn thẳng, sau đó chuyển thành ADN xoắn vòng chui qua màng nhân gắn vào genom của tế bào vật chủ. Giai đoạn này có thể là dạng tiềm tàng không có biểu hiện bệnh. Nhưng chính sự gắn genom đã làm thay đổi gen của tế bào vật chủ. Nhờ enzim ARN - polymeraza chuyển ADN thành ARN của virut.

- Các ARN này nhân lên, protein của virut cũng được tổng hợp nhờ ribosom của tế bào vật chủ, chúng lắp ráp các thành phần và được đưa ra lưới nội chất hoặc tiến tới màng tế bào tạo thành các virion nằm trên màng hay giải phóng ra ngoài.

• ***Mức độ gây bệnh của HIV:*** HIV sau khi vào cơ thể gọi là qúa trình nhiễm sơ cấp (thường từ 3 đến 6 tuần), sau đó virut đi khắp cơ thể, các hạt virut gây nhiễm các cơ quan. Người bệnh sốt nhẹ, có triệu chứng như cảm cúm, hạch lympho sưng to, cũng có khi không thấy triệu chứng gì.

• ***Thời kì tiếp theo*** kéo dài từ 2 đến 10 năm, lúc này lượng virut trong não tủy giảm nhiều. Khả năng kháng virut của người bệnh lúc

này tăng lên, người bệnh tưởng như đã khỏi nhưng lúc này virut vẫn có khả năng truyền bệnh.

• ***Thời kì toàn phát - hay giai đoạn cuối:*** Khoảng vài năm sau đó, mật độ các virut trong máu tăng nhanh và giữ cho tới lúc chết, các kháng thể kháng virut giảm dần. Người bệnh thấy mức độ nhiễm khuẩn tăng lên, người gầy yếu, các vi sinh vật cơ hội có điều kiện phát sinh. Đặc biệt một số bệnh như bệnh ung thư, lao, tiêu chảy kéo dài, sút cân, dùng kháng sinh không khỏi, chân tay xuất hiện các nốt nhiễm, da và các niêm mạc bắt đầu xuất hiện bệnh, dần dần người bệnh sẽ chết. Hiện nay virut HIV như một nạn dịch lan tràn nhiều nước trên thế giới. Số lượng người mắc bệnh tăng hàng ngày hàng giờ. Đặc biệt một số nước có tỷ lệ HIV dương tính tăng nhanh như ở Mỹ, Thái Lan... ước tính trong năm 2000 trên thế giới có số người mắc bệnh HIV đã lên tới 40 triệu người (kể cả trẻ em). Ở Việt Nam trong những năm gần đây người có HIV dương tính cũng tăng nhanh.

HIV lây qua 3 con đường chủ yếu là: đường truyền máu, đường tình dục và khi người mẹ mang thai truyền cho con. Cho đến nay chưa tìm thấy HIV lây nhiễm bằng các con đường khác. Người ta đang cố gắng tìm mọi biện pháp ngăn chặn hiểm họa này cho nhân loại, song cũng chưa có được phương thức hữu hiệu để ngăn chặn sự nhân lên của virut cũng như sự lan truyền của nó.

7.7.2 *Virut Ebola*

Ebola là tên một con sông ở Zaya nơi xảy ra nạn dịch lớn năm 1976. Biểu hiện bệnh khi nhiễm virut là rất đau đầu, sốt cao và nôn ra máu, tỷ lệ tử vong rất cao, dễ lây lan từ người này sang người khác, virut này cùng họ với virut thuộc *Flaviridae*. Hai loại virut này rất nguy hiểm và có triệu chứng gần giống nhau, lây qua các vết xước hay qua đường hô hấp, bệnh nhân biểu hiện nhiễm độc nặng và có thể chết sau 8-10 ngày. Hiện nay vẫn chưa có vacxin phòng ngừa.

7.7.3 Virut viêm gan A (Hepatitis A virus - HAV)

Virut này được phát hiện năm 1973 do Hileman. HAV có kích thước nhỏ 27nm, hình khối đa diện là loại virut trần. Chúng có các

chuỗi polypeptit khác nhau (VP1, VP2, VP3, VP4), có ARN sợi đơn. Virut này không gây viêm gan mãn tính nhưng lây lan nhanh qua đường ăn uống. Thời gian nhiễm bệnh từ 15-30 ngày có khi hơn, sau khi virut xâm nhập vào vật chủ qua đường tiêu hóa, nó vào ruột, qua hệ bạch huyết vào máu và đi khắp cơ thể. Sau đó ra gan, sinh sản nhiều ở gan lúc này bệnh nhân thấy chán ăn, buồn nôn mệt mỏi, sốt, đau bụng rồi mức độ bệnh giảm dần. Tuổi thanh niên và trẻ em thường hay nhiễm virut này. Virut này theo đường phân ra ngoài cơ thể và có thể lây từ người này sang người khác qua đường ăn uống.

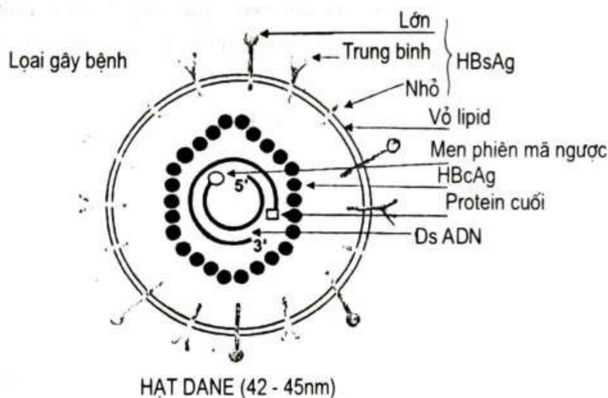
7.7.4 Virut viêm gan B (Hepatitis B virus - HBV)

Mới được phát hiện năm 1970, virut có dạng hình cầu, kích thước đường kính 42 nm nhưng nếu xét nghiệm trong máu bệnh nhân thì có ba loại: hình sợi 22 x 200nm, hình cầu 22 nm, hai loại này không gây bệnh, còn loại thứ ba kích thước 42 - 45 nm có khả năng gây bệnh. Vì vậy ở 1 cm^3 máu có 10^9 virion có khả năng nhiễm và 10^{13} loại không nhiễm. HBV mang ADN 2 sợi không khép kín. Virut này có sức đề kháng cao ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút mới chết, ở nhiệt độ thường có thể sống trong thời gian dài từ 5-6 tháng, kháng lại với ete, rất bền vững ở nhiệt độ lạnh, ở nhiệt độ -20°C có thể sống tới 20 năm. Virut này bị bất hoạt bởi formalin. Virut viêm gan B có ba loại kháng nguyên: HBsAg, HBcAg, HbeAg (hình 12).

* HBsAg là kháng nguyên bề mặt của virut có các polypeptit với trọng lượng phân tử khác nhau và đây chính là kháng nguyên vỏ ngoài, kháng nguyên này thường có trong bào tương của các tế bào gan cua bệnh nhân viêm gan B với tỷ lệ cao.

* HBcAg là kháng nguyên của vỏ capsid, thường thấy trong nhân các tế bào gan của bệnh nhân mắc bệnh.

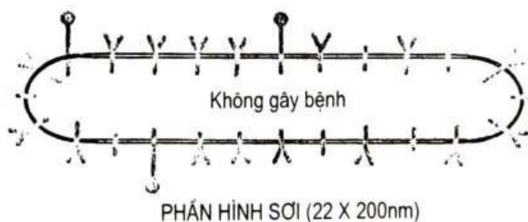
* HBeAg là protein chưa biết rõ nhưng người ta cho rằng nó có thể là một phần của HBcAg đã bị biến đổi. Nếu có mặt HBeAg thì chứng tỏ virut viêm gan B đang nhân lên mạnh mẽ, có kháng nguyên này là lúc bệnh nhân đang ở trạng thái viêm gan nặng rất dễ dẫn đến viêm gan mãn tính.



HẠT DANE (42 - 45nm)



PHẦN HÌNH CẦU TRUNG BÌNH (22nm)



PHẦN HÌNH SỢI (22 X 200nm)

***Hình 12.* Hình thái virut viêm gan B**

a. Mức độ gây bệnh

Viêm gan virut B là loại bệnh viêm gan nguy hiểm nhất trong các nhóm virut gây viêm gan, bởi nó dẫn đến viêm gan mãn tính và ung

thư gan. Hiện nay trên Trái Đất có trên 350 triệu người bị viêm gan B, bệnh lây theo đường máu từ trẻ em đến người lớn đều có thể mắc bệnh, mẹ có thể truyền cho con nếu thai nghén trong thời gian mắc bệnh. Thời gian ủ bệnh từ 30-120 ngày.

- Khi người mẹ có HBsAg, tỷ lệ mắc bệnh cho con có thể khoảng 10-20%.

- Nếu mẹ có HBcAg tỷ lệ mắc bệnh cho con có thể khoảng 80-90%

- Nếu mẹ có HBeAg con dễ bị viêm gan mãn tính.

b. Phát hiện và chẩn đoán

Trường hợp máu bệnh nhân có HBsAg dương tính là có virut viêm gan B, phát hiện kháng thể chống virut. Các phương pháp phòng và chống virut này bằng vacxin viêm gan B được điều chế từ bao ngoài của virut, sau đó cho tinh khiết và làm bất hoạt bằng formalin. Nhược điểm của vacxin là kháng nguyên phải lấy từ người, xử lý thật tinh khiết, kiểm tra độ an toàn trong nhiều giờ và rất tốn kém. Ngoài ra, hiện nay vacxin HBsAg còn được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp gen.

7.7.5 Virut viêm gan C (Hepatitis C virus - HCV)

Loại virut này mới được phát hiện năm 1989. Trước đây được coi là virut "không A", "không B". Virut HCV lây qua đường máu, không lây qua đường miệng nhưng lây truyền qua đường tình dục, virut có kích thước nhỏ 50-60nm chứa ARN sợi đơn xoắn, có enzim sao chép ngược. Biểu hiện bệnh là vàng da, mệt mỏi, chán ăn cũng có khi viêm gan virut C không có biểu hiện lâm sàng. Thời gian ủ bệnh từ 14 ngày tới 120 - 160 ngày có khi hơn, ngắn nhất có thời gian 4 - 5 ngày. Khoảng 50% trường hợp mắc bệnh này thành viêm gan mãn tính, khoảng 20 - 30% phát triển thành xơ gan với thời gian 5 - 15 năm, bệnh này cũng liên quan đến ung thư gan. Có thể dùng interferon trong điều trị viêm gan C. Hiện chưa có vacxin phòng chống viêm gan C.

7.7.6 Virut viêm gan D (Hepatitis delta virus - HDV)

Virut này đã được phát hiện vào năm 1977, được phát hiện ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính tính đã tìm thấy HDV. Vì vậy virut này bao giờ cũng gắn với virut viêm gan B, thời gian ủ bệnh 21-90 ngày. Tác nhân gây bệnh là delta hình cầu đường kính 35-37nm, chứa ARN của HDV là một sợi với kháng nguyên bề mặt HBsAg của virut viêm gan B, tác nhân này khi phát triển phải dựa vào virut viêm gan B. Người ta cho rằng HDV chui vào bao ngoài của virut viêm gan B để vào các tế bào gan và nhân lên trong đó cho nên bệnh nhân bị viêm gan nặng có thể mắc cả virut viêm gan B và D. Trên thế giới có khoảng 35% bệnh nhân ở trạng thái này.

7.7.7 Virut viêm gan E (Hepatitis E virus - HEV)

HEV được phát hiện năm 1985. Virut viêm gan E có kích thước nhỏ 32-34nm chứa ARN sợi đơn xoắn, virut này lây truyền qua đường miệng giống như virut viêm gan A. Virut này hay gây thành dịch lớn ở trẻ em xuất hiện nhiều ở Anh, Ấn Độ, châu Phi và Mexico. Đối với phụ nữ có thai thì tỷ lệ tử vong cao hơn, thời gian ủ bệnh 20-25 ngày. Biểu hiện bệnh của virut viêm gan E giống như viêm gan A.

Gần đây người ta phát hiện virut viêm gan F và G, vẫn đang tiếp tục nghiên cứu.

7.8 Virut và ung thư

7.8.1 Ung thư

Ung thư là hiện tượng tế bào phát triển không thể kiểm tra được, đôi khi do nhiễm virut. Rất nhiều tế bào động vật sống sót nhưng không phân chia do sự có mặt của các yếu tố kìm hãm sinh trưởng. Trong điều kiện bệnh lý, bị nhiễm những virut nhất định, tế bào có thể vượt qua được sự kìm hãm sinh trưởng, bắt đầu phân chia tùy tiện, không kiểm tra được sự sinh trưởng tế bào và sự phân chia tùy tiện vô tổ chức này sẽ dẫn đến hình thành tế bào ung thư và gây tử vong cho cơ thể. Sự phát triển ung thư về bản chất là sự rối loạn

trong quá trình kiểm tra sự phát triển của tế bào và điều này cũng là mối quan tâm rất lớn trong y học thực hành và lý thuyết.

Như vậy, nguyên nhân của ung thư có thể do nhiễm virut, dẫn đến làm hỏng qúa trình nhân lên của tế bào khi chúng phát triển không kiểm soát được. Trong nuôi cấy tế bào, sự sắp xếp cơ bản của tế bào là lớp đơn, tạo điều kiện cho chúng có mối quan hệ với nhau. Các tế bào ung thư có những thay đổi về nhu cầu phát triển và tiếp tục lớn lên, tăng về số lượng để hình thành một tiêu điểm phát triển nhỏ. Sự phát hiện các tiêu điểm như vậy ở quá trình nhiễm virut sẽ giúp cho ta khám phá những đặc tính của virut.

Trong một số trường hợp không phát hiện được các tiêu điểm khi nuôi cấy mô tế bào nhưng lại phát hiện trong nuôi cấy ở cơ thể hoặc một mảng cơ thể. Nuôi cấy ở cơ thể được kiểm tra ở các mức độ khác nhau. Tuy nhiên cũng rất cần nghiên cứu virut trong điều kiện phòng thí nghiệm.

Nhiều virut động vật có khả năng biến tế bào từ trạng thái bình thường sang ung thư hoặc thể u. Ung thư là trạng thái tế bào khi sinh trưởng không có sự điều khiển. Hầu hết các tế bào trong cơ thể động vật trưởng thành mặc dù sống nhưng không phân chia nhiều. Điều này quyết định bởi sự tồn tại của tác nhân kiềm chế sinh trưởng và không cho phép tế bào bước sang giai đoạn phân chia. Một số virut gây ra sự biến đổi và khiến tế bào phân chia không được kiềm chế. Một đặc điểm khác nhau giữa tế bào thường và tế bào ung thư ở chỗ tế bào ung thư có yêu cầu khác hẳn về một số yếu tố sinh trưởng. Vì những tế bào ung thư yêu cầu cần có yếu tố sinh trưởng nên chúng có thể phát triển mạnh mẽ tạo thành những khối tế bào gọi là khối u. Không phải tất cả các khối u đều nguy hiểm. Trong cơ thể có thể xuất hiện một số loại u lành không có khả năng di căn, không lan tràn ra các cơ quan khác gọi là u lành. Những khối u khác gọi là u ác (ung thư) tấn công cơ thể, phá hoại các mô và các cơ quan bình thường. Trong giai đoạn sau của ung thư, các u ác này xuất hiện khả năng di chuyển tới những phần khác của cơ thể và hình thành những khối u mới, quá trình này gọi là di căn (hình 13).



Hình 13. Sự xuất hiện một số tế bào chuyển thành tế bào khối u

A. Tại sao từ một tế bào bình thường lại trở thành tế bào ung thư?

Sự phát triển và phân chia của tế bào bình thường được điều phối bởi ít nhất hai loại gen. Loại thứ nhất gọi là tiền ung thư, nó thúc đẩy sự phát triển nhưng lại bị kiểm tra bởi loại gen thứ hai - loại gen kìm hãm phát triển hay còn gọi là những gen ức chế sự tạo thành khối u. Sự thay đổi của các loại gen trên có thể dẫn tới sự phát triển không kiểm tra được của tế bào và vì vậy dẫn tới ung thư. Quá trình này gồm một số bước. Trong bước một xuất hiện sự thay đổi về mặt di truyền của tế bào. Bước này có thể bị kích thích bởi một số tác nhân hóa học gọi là những chất gây ung thư, hay là những yếu tố vật lý gây nên ung thư như tia tử ngoại, X quang. Một số virut cũng dẫn tới sự thay đổi di truyền và do vậy là tác nhân cho sự bắt đầu hình thành oncogene (gen tạo khối u), hoặc là làm mất hoạt tính của gen kiềm chế ung thư.

Một khi giai đoạn khởi đầu xảy ra, những tế bào có khả năng gây ung thư có thể sẽ vô hại nhưng dưới ảnh hưởng của sự thay đổi của môi trường có thể biến thành tế bào u, quá trình này gọi là sự kích hoạt. Một khi tế bào đã chuyển về trạng thái này thì sẽ phân chia và tạo thành khối u.

Mặc dù khả năng virut gây khối u ở động vật đã được chứng minh nhiều năm, nhưng mối liên hệ giữa virut và bệnh ung thư ở người vẫn còn chưa rõ ràng. Rất khó chứng minh nguồn gốc virut của ung thư trên người bởi khó có những điều kiện thí nghiệm cần thiết

để kiểm chứng. Tuy vậy, một số loại u ở người đã được chứng minh là gây ra bởi virut. Bản thống kê những loại u chắc chắn có nguồn gốc virut được trình bày ở bảng 16. Ngoài ra một số bệnh do virut gây ra có thể gián tiếp dẫn tới khả năng mắc ung thư bởi nó làm giảm khả năng miễn dịch của cơ thể trong việc phát hiện và tiêu diệt những tế bào đã biến đổi. Có lẽ đó cũng là lý do vì sao những bệnh nhân nhiễm AIDS lại dễ mắc một số loại ung thư.

Sự sai hỏng về gen điều khiển quá trình phân chia và chuyên hóa của tế bào soma là một tính chất của ung thư-carcinogen. Tế bào ung thư khác tế bào bình thường ở chỗ nó đã bị hỏng sự điều khiển quá trình phân chia và chuyên hóa.

Sự phân chia của tế bào ung thư không có sự điều khiển tự nhiên và không có giới hạn, dẫn đến sự tạo thành khối u (hay ung thư). Trong khối u xuất hiện tế bào lạ khác, các tế bào này không chuyên hóa. Các tế bào như thế này ở cơ thể bình thường hoàn toàn không xảy ra. Ở khối u thường các gen rất hoạt động, các gen này bình thường chỉ hoạt động ở phôi thai hay cơ quan phát triển. Cho nên ở tế bào thường xuất hiện protein, các protein này không xuất hiện ở trong mô, chỉ ở tế bào ung thư mới xuất hiện.

Ung thư có khả năng di căn từ tế bào này sang tế bào khác, từ cơ quan này đến cơ quan khác và lại tạo thành khối u mới - gọi là hiện tượng ung thư di căn.

B. Phân biệt khối u và ung thư

a) Khối u (u lành): Không có khả năng lây lan từ tế bào này sang tế bào khác hay có thể nói là không nhiễm tới các mô khác.

b) Ung thư (u ác): Các tế bào có khả năng di căn đến các cơ quan khác và tạo u mới ở cơ quan khác.

Sự phân chia không có giới hạn của tế bào ung thư là sự thay đổi lớn ở nhiễm sắc thể, ở ADN của tế bào soma, có thể nhiễm sắc thể ở đây chính là gen điều khiển sự phân chia và chuyên hóa của tế bào soma.

Những nguyên nhân dẫn đến tế bào bị ung thư có thể là:

a) Đột biến kích thích gen phân chia và chuyên hóa của tế bào soma.

b) Đột biến gen phân chia và chuyên hóa bằng các chất cảm ứng gây ung thư.

c) Tác dụng cảm ứng đối với quá trình nhiễm tế bào soma bởi các virut, ví dụ gen của virut gắn vào gen của tế bào soma.

Có một số lớn các nhân tố làm tăng tần số ung thư, các nhân tố này gọi là các tác nhân gây ung thư. Các chất gây ung thư lớn nhất đó là tia cực tím và các chất hóa học gây đột biến.

Ví dụ tia cực tím gây ung thư da, tia X-quang gây ung thư tuyến giáp trạng. Các nhân tố khác nhau có tác dụng gây ung thư khác nhau. Sự thay đổi gen dẫn đến sự thay đổi tế bào soma phân chia và chuyên hóa dẫn đến ung thư. Ví dụ một số tác nhân gây ung tư ở người (bảng 15).

***Bảng 15.* Một số chất gây ung thư và các loại ung thư ở người**

Các chất gây ung thư	*Các loại ung thư*
Aerylonitril	Phổi và ruột già
Aflatoxin	Gan
N-aminobifenyl	Mật, tụy
Arzen	Da
Auramin	Mật
Azbest	Da, hệ thống tiêu hóa
Benzen	Tủy xương
Benzidin	Mật
Khói thuốc lá	Phổi
Cyclophosphormid	Máu
Diphenylhydrotoni	Lympho
Fenacetin	Mật
Hematil	Phổi
Chloramphenicol	Tủy
Hợp chất chrom	Phổi
Hợp chất nikel	Phổi và xoang mũi
Paraphin lỏng	Dạ dày, ruột và hậu môn
Vinylchlorid	Gan, não
Stilbestrol	Tử cung, vòm họng

C. Tiền chất dẫn đến chất gây ung thư và đột biến gen

• ***Cơ chế gây ung thư của tiền chất***

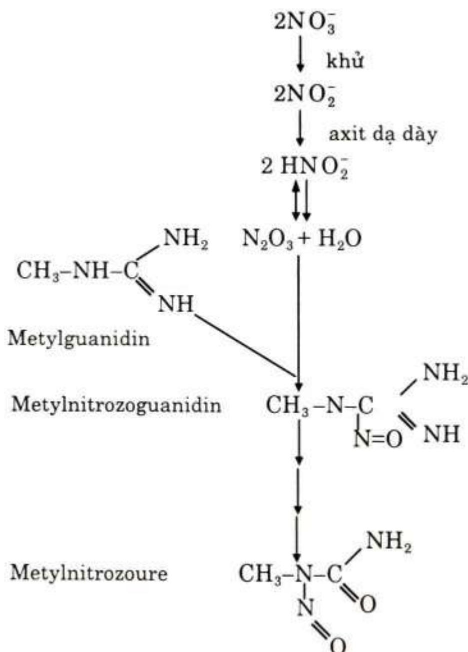
Một số chất như benzpyren và aflatoxin không phải là chất gây ung thư trực tiếp nhưng qua trung gian thì sẽ trở thành chất gây ung

thư. Ở trong cơ thể, do hoạt động của quá trình trao đổi chất làm cho các dẫn xuất này thay đổi, chúng không những có tính đột biến cao mà còn là chất gây ung thư mạnh.

Các chất hóa học hoạt động dẫn đến chất gây ung thư do hoạt động trao đổi chất của cơ thể, có thể coi là chất tiền ung thư. Ví dụ như gốc NO_3^- một mình nó không gây đột biến hay không hoạt động, nhưng ở trong tế bào có thể biến đổi thành methylnitrozoure, chất này qua một loạt các phản ứng phân tích thành CH_3^+ và N_2. Các nhà khoa học thấy rằng cation CH_3^+ là chất gây ung thư cực mạnh.

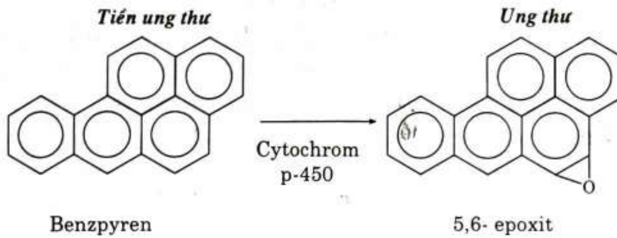
Ví dụ cơ chế gây ung thư dạ dày và gan.

Cơ chế gây ung thư dạ dày do NO_3^-



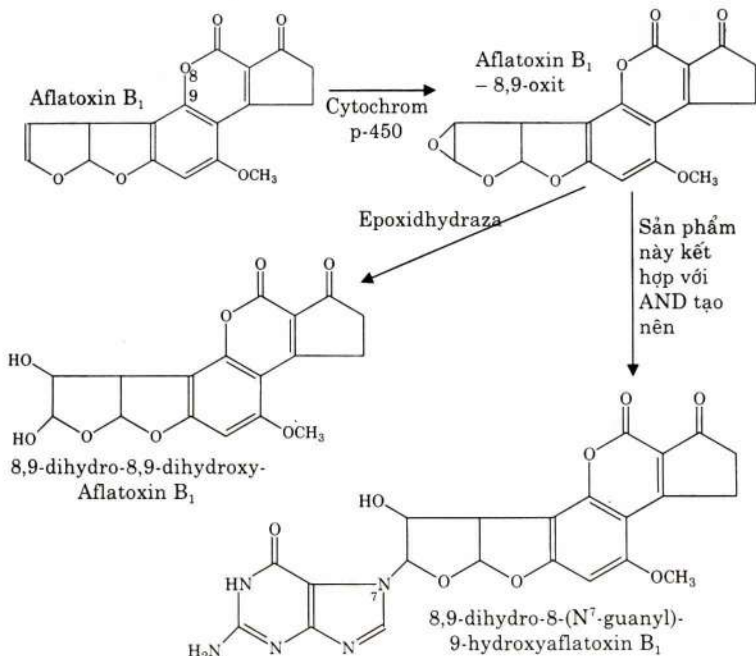
Sản phẩm này bị thủy phân bởi những phản ứng không ezim tạo thành các phản ứng làm xuất hiện các cation CH^+_3 là tác nhân kiềm hóa ADN gây nên ung thư dạ dày.

Cơ chế dẫn đến ung thư gan



Chất này biến đổi thành diepoxid, chất gây ung thư gan.

Cơ chế hoạt động của aflatoxin B_1 gây ung thư gan



Aflatoxin B_1 là độc tố do nấm mốc Aspergillus flavus và Aspergillus parasiticus sinh ra nhiễm vào thực phẩm, người ăn phải gây ung thư gan cực mạnh theo cơ chế trên.

- ***Cơ chế gây ung thư do sự ôxy hóa gây độc đối với ADN***

Quá trình ôxy hóa gây độc dối với ADN chính là do gốc hydroxyl $^{\bullet}OH$. Gốc $^{\bullet}OH$ này xuất hiện ở trong tế bào từ H_2O_2 (sản phẩm phụ) ở phản ứng của chuỗi hô hấp. H_2O_2 không phản ứng trực tiếp với ADN nhưng qua gốc ($^{\bullet}OH$) nó sẽ làm xuất hiện phản ứng H_2O_2 với AND, phản ứng này có sự kết hợp với sắt theo cơ chế:



$$ADN\ [Fe(II)] + H_2O_2 \rightarrow ADN\ [Fe(III)] + {}^{\bullet}OH + OH^-$$

Gốc ($^{\bullet}OH$) có thể tác dụng đến thymin qua một loạt phản ứng tạo thành thymin glycol. Hoặc nó cũng có thể tác động vào Adenin tạo thành → 4,6 - diamino-5-formanidopyrimidin. Tác động vào guanin → tạo thành 2, 6-diamino-4 hydroxy - 5-formanidopyrimidin, những sản phẩm trên gây độc cho ADN. Vì vậy cần phải khử được các gốc $^{\bullet}OH$ tự do thì sẽ tránh được ung thư.

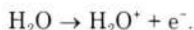
- ***Cơ chế gây ung thư do các tia***

Tia rentgen, tia X... cũng tác động độc lên cấu trúc ADN. Các proton, neuron và electron chứa năng lượng cao đã tác động đến nguyên tử hyđro, các hydro được tạo nên từ các proton và electron tác động trực tiếp vào ADN hoặc phân hủy các nước để tạo thành gốc hydroxyl, các gốc này đã tác động độc đối với ADN theo một số cơ chế:

+ Dẫn đến tạo thành liên kết chéo giữa các nucleotid.

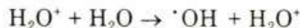
+ Tác dụng làm gẫy 2 mạch hoặc 1 mạch ADN.

Điều này đã được xác định, khoảng 80% năng lượng được tạo thành trong tế bào bị mất electron từ phân tử nước theo phản ứng:



$$H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-.$$

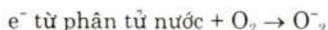
Ngoài phản ứng này còn có những phản ứng tiếp theo sẽ tạo thành các thành phần tham gia phản ứng tương đối bền như: $^{\bullet}OH$, O^-_2, và $H_2O^-_2$



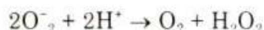
$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow {}^{\bullet}OH + H_2O^+$$



$$^{\bullet}OH + {}^{\bullet}OH \rightarrow H_2O_2$$



e^- từ phân tử nước + $O_2 \rightarrow O^-_2$



$$2O^-_2 + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$$

Chính ôxy tự do này đã tham gia nhiều phản ứng để tạo thành các chất độc đối với ADN. Người ta đã xác định được khoảng 65% ADN bị độc do gốc hydroxyl ($^{\bullet}OH$) và 35% trực tiếp do các ion.

Những cơ chế gây ung thư đã làm thay đổi các thành phần trong cấu trúc ADN dẫn đến khối u hoặc ung thư.

Ngày nay người ta đã giả thiết rằng có những enzim hoạt động dẫn đến sự xuất hiện các dạng ung thư khác nhau. Các enzim có ý nghĩa nhất là arylhydroxylaza, enzim này bình thường hoạt động ở trong gan là khử các hợp chất thơm. Các enzim này tác dụng lên phân tử hydratcacbon dẫn đến sự xuất hiện quá trình trao đổi không độc, có thể tác động đến những hợp chất khác như benzpyren dẫn đến sự xuất hiện bệnh gan (ung thư gan) theo cơ chế ở trên. Với tiền chất là benzpyren và aflatoxin B_1 dưới tác dụng của arylhydroxylaza tạo thành các epozit sau đó có thể thay đổi tiếp tục thành diepozit, đây là chất gây đột biến gen (gây ung thư gan cực mạnh).

Còn nhiều tác nhân gây ung thư chưa được biết đến và một số tác nhân gây ung thư, khối u sẽ đề cập ở phần sau. Nhiều tác nhân gây nên khối u là do quá trình đột biến gen, trong đó có vai trò và sự hoạt động của một số protein quan trọng như protein p53, p21, pRb. Những tài liệu gần đây đã cho thấy vai trò và nhiệm vụ sinh học của p53, p21 và pRb trong tế bào là hết sức quan trọng.

D. Chức năng và nhiệm vụ sinh học của protein p53, p21 và pRb

Protein p53 có mặt trong tất cả các tế bào của cơ thể, chúng tham gia vào quá trình điều khiển chu trình sống của tế bào. Trong các tế bào bình thường thì số lượng protein p53 chỉ đủ để điều khiển sự nhân lên của ADN và sự phân chia của tế bào. Nhưng nó trở nên hoạt động khi có một tác nhân nào đó, ví dụ tia rơnghen hay tia cực tím hoặc một tác nhân nào đó làm hỏng hoặc độc đối với ADN thì số lượng protein p53 tăng mạnh. Khi số lượng p53 tăng nhiều sẽ kích thích các gen mã hóa protein p21. Protein p21 liên kết với protein kinaza CDK 4/6 và CDK 2 ở pha G1 làm dừng chu trình sống của tế bào, quá trình này dẫn đến làm hỏng ADN, nếu như các enzim không sửa chữa được ADN đã hỏng này thì sẽ kích thích protein p53 hoạt động mạnh làm

cho các tế bào phân chia một cách vô tổ chức, dẫn đến tạo thành các khối u. Có tới 70% các khối u được tạo thành là do protein p53 đã hoạt động quá mức bình thường.

Protein- pRb xuất hiện ở trong nhân của tế bào thường ở trạng thái photphorin hóa mạnh hay photphorin hóa yếu. Trong trường hợp ở quá trình photphorin hóa protein- pRb yếu thì sự hoạt động của protein này đã làm xuất hiện hoạt động ức chế tới sự phân chia của tế bào và sự nhân lên của ADN làm cho chu trình sống của tế bào diễn ra một cách bình thường. Còn trong trường hợp protein- pRb ở trạng thái photphorin hóa mạnh đã làm hỏng quá trình phân chia của tế bào cũng như sự nhân lên của ADN làm cho tế bào phân chia một cách vô tổ chức dẫn tới tạo thành các khối u.

***Bảng 16.* Những gen ở người bị đột biến gây khối u, ung thư theo (Rosypal năm 2000)**

Gen	*Nhiễm sắc thể*	*Khối u, ung thư*
APC	5q21-22	Tạo thành nhiều polyp ở ruột già
BCNS	9q31	Phát triển nhanh các khối u mô thần kinh
BRCA1	17q12-21	Ung thư vú và buồng trứng
BRCA2	13q12-13	Ung thư vú
CMAR/CAR	16q	Ung thư vú và tiền liệt tuyến
DCC	18q21	Ung thư ruột
MEN1	11q13	Khối u tụy tạng
NF1	17q11.2	U thần kinh typ 1 (dây thần kinh)
NF2	22q12	U thần kinh typ 2 (màng não)
NM23	17q21.3	Ung thư thần kinh, ung thư ruột
P16/MLM/MTS	9p21	Ung thư da, u tụy, ung thư phổi
TP53	17p13.1	Ung thư vú, ruột và phổi, ung thư xương, astrocytom
RB1	13q14	Retinoblastom, ung thư xương, ung thư vú, bóng đái và phổi
VHL	3p25	Ung thư thận, feochromocytom, (ung thư mạch máu)
WT1	11p12	U Wilmsuv, u thận ở trẻ em

Như vậy, vai trò của ba protein nêu trên là rất quan trọng, chúng đã tham gia vào quá trình điều khiển chu trình sống của tế bào.

Gần đây người ta đã tìm được những gen bị hỏng ở cơ thể người và khi hỏng các gen này trên các vùng của nhiễm sắc thể thì sẽ dẫn đến tạo thành các khối u hoặc ung thư. Một số gen đã được các nhà khoa học tìm ra và xác định (bảng 16).

7.8.2 Các virut thường gây ung thư ở người và động vật

7.8.2.1 Retrovirus

Nhóm *Retrovirus* này chứa gen gây ung thư đối với động vật có vú bao gồm:

* Virut typ C thường gây ung thư máu ở chuột và mèo.

* Virut typ C gây ung thư đối với một số loài chim (RSV), virut gây ung thư máu (ALV).

7.8.2.2 Retrovirus

Nhóm *Retrovirus* này không chứa gen gây ung thư bao gồm:

* Virut typ B gây khối u ở động vật có vú (ví dụ: như ở chuột).

* Virut gây ung thư hồng cầu, ung thư tế bào lympho T (BLV, HTLV).

  - Virut 1: gây ung thư lympho T (HTLV-1)

  - Virut 2: gây ung thư lympho T (HTLV-2)

7.8.2.3 Hepadnavirus

Virut *hepatitis* B (HBV) thuộc *Orthohepadnavirus* gây ung thư gan ở người.

7.8.2.4 Papovavirus

* Một số virut thuộc giống *Polyoma,* virut gây ung thư ở khỉ (SV40).

* Một số virut giống *Papillomavirus,* virut gây ung thư cổ tử cung ở người (HPV).

7.8.2.5 Herpesvirus

Virut nhóm này gây ung thư máu ở người gồm: *Herpesvirus* 4 (HHV-4) hay (EBV) *Epsteina* và *Barova* thuộc giống *Lymphocryptovirus* gây ung thư vòm họng.

* Virut gây ung thư ở người *Herpesvirus* 8 (HHV-8) thuộc giống *Rhadinovirus*.

7.8.2.6 Adenovirus

Virut nhóm này gây ung thư máu ở người, đã được nhiều tác giả chứng minh cơ chế gây ung thư ở người của virut này.

Những virut trên gây ung thư đối với người và động vật là do những virut này khi xâm nhập vào tế bào vật chủ đã gắn genom của nó vào genom của vật chủ làm thay đổi bản chất ADN của vật chủ. Tùy theo mức độ thay đổi gen ở cơ thể vật chủ mà gây nên khối u hoặc ung thư mang tính chất khác nhau. Thực chất của sự thay đổi gen này đã dẫn tới làm thay đổi sự hoạt động của các protein, chính là protein p53 và protein pRb đã bị hỏng nên đã làm hỏng quá trình phân chia của tế bào dẫn đến sự phân chia của tế bào một cách vô tổ chức, không có giới hạn. Đó chính là nguyên nhân tạo thành các khối u, ung thư ở người và động vật. Hiện nay người ta cho thấy rằng khoảng 20% ung thư ở người là do virut.

Câu hỏi kiểm tra

1. Hãy nêu đặc điểm và khả năng gây bệnh của *Poxvirus*? Hiện nay có biện pháp gì phòng chống bệnh đậu mùa?
2. Chu trình nhân lên của *Herpesvirus* trong tế bào vật chủ?
3. *Herpesvirus* gây nên những bệnh gì ở người?
4. Hãy lấy ví dụ để chứng minh rằng *Myxovirus* là nhóm virut có ý nghĩa?
5. Virut gây bệnh bại liệt ở trẻ em do nhóm virut nào gây nên? Muốn phòng chống bệnh bại liệt ta làm thế nào?

6. Tác nhân nào gây nên gây bệnh sốt xuất huyết? Dấu hiệu và cách điều trị?

7. Cấu trúc của virut cúm? Khi vào vật chủ virut này có gì khác các nhóm virut khác?

8. Virut gây bệnh dại do loại virut nào gây nên? Làm thế nào để biết đã bị virut dại xâm nhập?

9. Tại sao mèo dại cắn vào người lại nguy hiểm hơn chó dại cắn? Khi bị chó dại cắn ta phải làm như thế nào? Bệnh chó dại khác người bị bệnh dại như thế nào?

10. Đặc điểm của virut gây bệnh sởi? Những dấu hiệu đặc biệt của bệnh sởi để ta biết là gì?

11. Virut gây bệnh quai bị khi vào cơ thể thường qua những cơ quan nào? Sinh sản ở đâu, cách điều trị?

12. Làm thế nào để biết là bị nhiễm virut viêm gan B? Tính chất gây bệnh của virut này?

13. Tại sao khi bị viêm gan B đôi lúc lại không có triệu chứng gì? Tại sao?

14. Nêu những loại virut gây viêm gan mà anh, chị biết? Tính chất của những loại virut đó?

15. HIV gây bệnh AIDS có những biểu hiện như thế nào với người bệnh? Nếu không xét nghiệm có biết được không?

16. HIV nhân lên trong tế bào vật chủ như thế nào? Các biện pháp phòng chống ?

17. Bệnh viêm não do virut khác viêm não do vi khuẩn như thế nào? Hãy kể tên những loại vi sinh vật này?

18. Hãy trình bày những virut gây ung thư đối với người và động vật mà anh (chị) biết? Tại sao khi virut vào vật chủ lại gây ung thư? Cơ chế tác động của nó?

19. Những tác nhân gây ung thư do các chất hóa học hoặc vật lý mà anh (chị) biết? Làm thế nào để hạn chế nó?

20. Chức năng sinh học của protein p53, p21 và pRb? Nó có ý nghĩa như thế nào trong tế bào?

Chương 8

SỰ BẢO VỆ CỦA CƠ THỂ ĐỐI VỚI QUÁ TRÌNH XÂM NHẬP CỦA VI SINH VẬT

Sau khi học song chương này anh, chị sẽ hiểu được:

1. Cơ chế bảo vệ của cơ thể khỏi sự tấn công của vi sinh vật.
2. Những phản ứng miễn dịch không đặc hiệu của cơ thể.
4. Hiện tượng thực bào. Các phản ứng dịch thể khác.
4. Interferon là gì? Bản chất của nó.
5. Các loại interferon và vai trò của từng loại interfrnon.
6. Cơ chế chống ung thư và sản sinh interferon của cơ thể khi có virut xâm nhập.
7. Ý nghĩa của interferon.
8. Những phản ứng miễn dịch đặc hiệu.

Có rất nhiều loài vi sinh vật có thể gây bệnh cho người khác nhau, chúng có cấu trúc kháng nguyên cũng như hình thái tế bào khác nhau. Do vậy cơ thể của vật chủ cũng phải có những cách bảo vệ khác nhau để chống lại chúng. Những cơ chế bảo vệ của cơ thể có hiệu quả là chống lại vi sinh vật này nhưng lại không có tác dụng đối với những vi sinh vật khác. Cho nên cơ thể muốn chống lại quá trình nhiễm các vi sinh vật vào cơ thể thì cần phải có cơ chế hoạt động không đặc hiệu được huy động ngay để ngăn cản sự xâm nhập của vi sinh vật vào cơ thể hoặc có tác dụng làm giảm mức độ gây bệnh của vi sinh vật. Trong quá trình chống lại sự hoạt động của các vi sinh vật vào cơ thể người ta thấy rằng có sự phối hợp giữa cơ chế đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu và cơ chế đáp ứng miễn dịch đặc hiệu cũng như sự phối hợp giữa cơ chế đáp ứng miễn dịch dịch thể với cơ chế đáp ứng miễn dịch tế bào làm nâng cao tính đề kháng. Vậy những cơ chế nào đã cho phép vi sinh vật xâm nhập hoặc tồn tại trong cơ thể vật chủ, số phận của các vi sinh vật ra sao và phụ thuộc vào các yếu tố nào?

8.1 Các cơ chế bảo vệ không đặc hiệu

8.1.1 Da và các niêm mạc

Là những hàng rào quan trọng không cho các vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể. Những tế bào sừng hoặc các biểu mô không thuận lợi cho sự phát triển của nhiều vi sinh vật cũng như các quá trình da bị bong ra thường kéo theo nhiều vi sinh vật gây bệnh. Trên da có các chất tiết nhờn của các tuyến mồ hôi, các lyzozym có khả năng tiêu diệt các vi sinh vật. Các chất này cũng có tác dụng vây giữ các vi sinh vật không cho nó lọt vào cơ thể. Bên cạnh đó, ở một số cơ quan có hệ thống như lông cũng có thể ngăn được một số vi sinh vật. Các dịch nước mắt, nước mũi, các dịch vị có tác dụng ức chế hoặc tiêu diệt vi sinh vật.

Trong cơ thể có nhiều khu hệ vi sinh vật sống bình thường không gây ảnh hưởng xấu, giữ cho cân bằng sinh thái, ngăn cản không cho các vi sinh vật gây bệnh có cơ hội gây bệnh. Nhưng khi da bị tổn

thương sẽ tạo điều kiện cho các vi sinh vật gây bệnh xâm nhập vào bên trong cơ thể.

8.1.2 Lyzozym

Lyzozym có ở khắp cơ thể nhưng thường có nhiều ở các niêm mạc, mũi, họng, nước bọt, nước mắt, huyết thanh... Bản chất của lyzozym là protein chịu được nhiệt, có tính kháng nguyên. Lyzozym có tác dụng phân hủy thành tế bào của vi khuẩn.

8.1.3 Phản ứng viêm

Vi sinh vật khi qua được da, niêm mạc cơ thể có các chống đỡ lại thì thường gây ra viêm tại chỗ để diệt vi khuẩn xâm nhập vào. Lúc này các chất diệt khuẩn có trong máu tập trung vào các chỗ viêm với nhiều bạch cầu. Chỗ viêm có axit lactic thường làm giảm và ức chế sự phát triển của vi sinh vật gây bệnh.

8.1.4 Thực bào

a. Bạch cầu trung tính

Các vi sinh vật thoát qua hàng loạt các hàng rào ngăn cách của da, các mao mạch chúng sẽ bị các bạch cầu trung tính và tế bào mô tấn công. Các phân tử tế bào này gặp vi sinh vật liền kết dính lại và tiêu diệt chúng.

b. Đại thực bào

Sau khi các vi sinh vật thoát ra khỏi sự kiểm soát của bạch cầu trung tính, chúng bắt đầu theo đường máu và bạch huyết đến các cơ quan khác trong cơ thể, ở đây chúng bị đại thực bào bắt giữ trong các tổ chức. Đại thực bào thường có trong các tế bào lympho gan và lách.

Ví dụ: đại thực bào phế nang có vai trò rất quan trọng trong chống các vi sinh vật nhiễm vào theo con đường hô hấp. Đại thực bào ở lách có vai trò chống những ký sinh trùng và vi khuẩn gây bệnh. Vì vậy, những bệnh nhân tổn thương lá lách hoặc bị cắt lá lách thì dễ bị bệnh sốt rét hoặc viêm phổi hơn những người bình thường.

c. Hiện tượng thực bào

Nhiệm vụ quan trọng của đại thực bào là bắt giữ và tiêu diệt các vật lạ xâm nhập vào cơ thể. Những vật lạ này có thể là các vi sinh vật, các ký sinh trùng hoặc cũng có thể là những chất có phân tử lớn đã được hòa tan. Những hiện tượng trên bao gồm các giai đoạn sau: giai đoạn bám, giai đoạn nuốt và giai đoạn kết.

+ *Giai đoạn bám:* là giai đoạn mà các tế bào làm nhiệm vụ thực bào phải bám vào các vật lạ nghĩa là trên tế bào phải có các thụ thể bám. Ví dụ như: ở bạch cầu đa nhân trung tính có các thụ thể dành cho phần Fc của IgG và thụ thể dành cho bổ thể C_3. Mặt khác đại thực bào cũng có thụ thể dành cho Fc gần chuỗi nặng của phân tử IgG và cũng có thụ thể dành cho C_3. Nhưng giai đoạn bám phụ thuộc vào một số nhân tố như: nhiệt độ, lực bám của các ion, bản chất lý hóa của vật lạ. Nhiệt độ là nhân tố quan trọng trong giai đoạn bám của các tế bào vào vật lạ. Nếu nhiệt độ của các tế bào với vật lạ mà ngang nhau thì quá trình bám là tốt nhất. Lực ion cũng phụ thuộc, nếu lực ion của môi trường càng tăng thì sự bám càng kém. Ngược lại, nếu lực ion giảm thì khả năng đại thực bào bám với vật lạ càng tăng lên. Bản chất lý hóa của vật lạ cũng ảnh hưởng đến hiện tượng thực bào vì có nhiều vật lạ mà đại thực bào khó bắt gặp và bám được vào. Ví dụ như: một số liên cầu khuẩn có protein M, protein này ngăn cản không cho đại thực bào gặp và bám vào các vi khuẩn này. Đối với hồng cầu còn non thì không bám, nhưng nếu hồng cầu non xử lý với kháng thể rồi thì mới bám. Các vật lạ hay những kháng nguyên ở dạng hạt thì đại thực bào dễ bám và bắt giữ. Người ta cho thấy, khả năng bám của các kháng nguyên vào đại thực bào tăng lên nếu kháng nguyên được thực hiện bởi kháng thể và bổ thể. Bởi vì, trên bề mặt của đại thực bào có hai loại thụ thể bề mặt khác nhau, thụ thể dành cho Fc và thụ thể dành cho bổ thể.

+ *Giai đoạn nuốt:* là giai đoạn sau khi các vật lạ hoặc kháng nguyên đã bám vào màng thì đại thực bào nuốt chúng vào các bóng hoặc trong bào tương của bạch cầu đa nhân. Ở đây có quá trình tiêu hóa vật lạ và tiêu hóa năng lượng.

+ *Giai đoạn kết:* là giai đoạn quyết định số phận của những vật lạ. Cho nên có thể theo tính chất của vật lạ hay khả năng của những tế bào làm nhiệm vụ thực bào mà vi khuẩn lạ có thể bị tiêu diệt, tồn tại hay nhân lên.

Đây cũng là sự bảo vệ của cơ thể chống lại sự xâm nhập của vi sinh vật mà có thể tiêu diệt được nó, hay cho nó tồn tại hoặc nhân lên trong cơ thể.

- *Sự tiêu hủy:* có nghĩa là đại thực bào diệt được vi khuẩn.

- *Sự tồn tại:* nếu không tiêu hủy được vật lạ có nghĩa là các vi sinh vật tồn tại trong đại thực bào và dẫn đến tình trạng nhiễm trùng ẩn, các vi sinh vật nằm bên trong tế bào này tránh được cơ chế miễn dịch và thuốc kháng sinh.

- *Sự nhân lên:* là hiện tượng một số vi khuẩn có độc lực cao đã không bị thực bào phá hỏng. Chúng tồn tại trong tế bào và sinh sản thành nhiều tế bào mới. Ví dụ như: tụ cầu vàng *Staphylococus aureus* liên cầu khuẩn *Streptococci*, vi khuẩn lao *Mycobaterium tuberculosis*, vi khuẩn thương hàn *Salmonella typhi*, virut.

d. Các yếu tố dịch thể khác

Còn nhiều yếu tố khác như các tác nhân vật lý, hóa học, vi sinh vật cũng là những hàng rào ngăn cản không cho các vi sinh vật gây bệnh xâm nhập. Song trong phạm vi cuốn sách này chúng tôi chỉ đưa ra một số yếu tố cơ bản nhất của vi sinh vật khi vào cơ thể.

8.2 Interferon

8.2.1 Đặc điểm sinh học của Interferon

Interferon là những glycoprotein xuất hiện ở trong tế bào bị nhiễm virut hay sau sự kích thích cảm ứng interferon gây nên ở trong tế bào có trạng thái kháng virut, những tế bào đã chịu ảnh hưởng của Interferon sẽ làm giảm sự nhân lên của ARN hay ADN của virut. Trạng thái kháng virut ở trong tế bào có thể là từ tế bào này đến tế bào khác bởi các tác dụng. Các tác dụng không phụ thuộc vào

interferon mà có thể lan truyền từ tế bào này sang tế bào kia, điều này có thể giải thích tại sao hoạt động bảo vệ của cơ thể lại nhanh như vậy để chống virut ở tất cả các cơ quan. Sự sản sinh interferon tốt nhất với những virut có ARN hai sợi xoắn.

Sự tổng hợp và giải phóng Interferon

IFN có phân tử lượng thấp (từ 18 kDa đến 24 kDa) do tế bào sản sinh ra sau khi được kích thích bởi virut hoặc một số chất cảm ứng sinh IFN như các chất polynucleotit tổng hợp (poly IC, poly GC...), hoặc là các thứ thuốc thích hợp như Theophyllin, Cofein, Dipyridamol... Một số vacxin như vacxin phòng bại liệt, vacxin sởi, vacxin ho gà... cũng có thể kích thích tế bào tổng hợp IFN. Những glycoprotein này ức chế được nhiều loại virut nhân lên trong tế bào, kể cả virut gây ung thư. IFN còn làm tăng tính nhạy cảm của tế bào ung thư đối với các tia xạ dùng trong trị liệu. Trong cơ thể bình thường, bất cứ loại tế bào nào cũng có thể phản ứng sinh IFN. IFN là yếu tố quan trọng nhất tăng sức đề kháng không đặc hiệu của cơ thể đối với các virut và các tế bào ung thư.

Interferon của tế bào động vật đã sinh ra khi có mặt virut ARN có hai sợi xoắn. Thế nhưng lại tồn tại các loại Interferon rất khác nhau.

1. Khi có virut vào tế bào vật chủ, virut tổng hợp nên các dạng ARN.

2. Sự sản sinh Interferon bởi những ảnh hưởng của kháng nguyên đặc biệt.

Khi có các kháng nguyên đặc biệt lập tức sản sinh ra interferon và đi đến tế bào lymphoxit B dưới ảnh hưởng của kháng nguyên đã làm xuất hiện interferon, nhưng tính chất của Interferon này khác với Interferon do sự có mặt virut mà nó được sinh ra.

3. Sự sản sinh interferon bằng những ảnh hưởng của mitogen.

Trong trường hợp này interferon tạo thành ở tế bào lympho T và lympho B, có một số tính chất khác so với interferon cảm ứng là do có sự sai khác về kích thước của virut.

4. Sự sản sinh của interferon phải do những tác nhân như virut ARN hai sợi xoắn, endotoxin, các chất có phân tử thấp, một số sản phẩm của vi khuẩn.

8.2.2 Phân loại IFN

Hiện nay IFN được phân chia thành hai typ: Typ 1 và Typ 2, phân biệt theo nguồn gốc của tế bào IFN và chức năng của chúng. IFN typ 1 gồm 2 nhóm IFN-α và IFN-β, typ 2 gồm có IFN-γ, mỗi nhóm IFN lại được phân chia thành các IFN khác nhau, được mã hóa bởi mỗi gen khác nhau. IFN được coi là yếu tố quan trọng nhất trong sức đề kháng không đặc hiệu của cơ thể đối với các virut và các tế bào ung thư chính là nhờ vào các chức năng của cả ba loại IFN:

1. *Chống virut (antivirus):* IFN ngăn cản sự nhân lên của virut trong tế bào thông qua các cơ chế enzim.

2. *Chống tăng sinh tế bào (antiproliferatife):* Ức chế chuyển hóa ADN, ức chế tổng hợp protein ngoại lai, dẫn tới ức chế sự phát triển và phân chia của các tế bào ung thư.

3. *Tăng cường sức đề kháng của cơ thể* bằng cách kích thích một loạt các tế bào có thẩm quyền miễn dịch như: Đại thực bào, tế bào giết tự nhiên, tế bào lympho... những tế bào này có tác dụng tăng sinh và tăng cường hoạt lực cho cơ thể. IFN là một trong những Cytokines, là chất miễn dịch tự nhiên trung gian.

8.2.2.1 IFN typ 1

Bao gồm hai nhóm khác loại huyết thanh phân chia thành các nhóm protein.

Nhóm thứ nhất gọi chung là IFN-α có khoảng 20 polypeptid liên quan đến cấu trúc và có trọng lượng phân tử xấp xỉ 18 kDa, mỗi một polypeptid được cấu tạo bởi các gen riêng rẽ. Ngày nay một số nhà khoa học phân loại IFN typ 1 thành hai loại là IFN-1α và IFN-2α dựa trên mối quan hệ của chuỗi aminoaxit trong cùng nhóm. IFN α tự nhiên có sẵn trong cơ thể là một hỗn hợp dịch của nhiều phân tử và trung hòa huyết thanh, có tác động trở lại với tất cả các chất của nhóm IFN-α. Nhóm thứ hai của IFN typ 1 bao gồm một sản phẩm đơn gen, một glycoprotein 20 kDa được gọi là IFN-β. Nguồn tế bào thông thường cho việc phân lập IFN- β là nguồn tế bào sơ non nuôi cấy, đôi khi IFN-β còn được gọi là IFN sợi non. Tuy nhiên có nhiều tế

bào sản sinh ra được cả IFN-α và IFN-β. Chúng có tín hiệu tự nhiên mạnh mẽ để kích thích tổng hợp nên IFN typ 1 khi bị nhiễm virut. Các thử nghiệm cho thấy rằng sản phẩm của IFN typ 1 được tạo ra thông thường bằng cách tổng hợp các phân tử ARN, nhưng tương đối khó khăn.

***Bảng 17.* Các loại IFN và các thuốc kích thích tế bào sản sinh IFN**

Loại IFN	*Số gen mã hóa*	*Tế bào sản sinh ra IFN*	*Thuốc cảm ứng sinh IFN mà ta có thể có được*
IFN-α (IFN bạch cầu 18kDa, monomer)	20	Tế bào lympho B. Đại thực bào. Bạch cầu đơn nhân và tế bào lympho ở ruột. Các mảnh payer ruột thừa. Bạch cầu đơn nhân ở phổi. Các hạch bạch huyết.	- Virut: Vacxin Sabin phòng bại liệt (uống), vacxin sởi, quai bị, cúm. - Các thuốc giãn mạch: Theophyllin, Piradamon, Dibazol. Các thuốc này uống tốt hơn tiêm. - Levamisol.
IFN-β IFN-Fibroblastic (18 kDa monomer)	1	Tế bào sơ non (Fibroblaste). Tế bào biểu mô (Epithelium)	- Tiloron (Amixin). - Poly - Guacin (ARN hai mạch tổng hợp) - Nấm men rượu *Saccharomyces cerevisiae* - Vacxin ho gà + giải độc tố uốn ván + bạch hầu. - Vacxin vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae, Hemophillus influenzae.* - Thuốc có Germanium (uống).
IFN-γ (IFN-miễn dịch 21 - 24kDa monodimer)	1	Tế bào lympho T. Đại thực bào	

Cả hai loại IFN - α và IFN - β cũng được sản sinh ra trong các đáp ứng miễn dịch để chống lại kháng nguyên. Trong trường hợp này gen hoạt hóa tế bào lympho T kích thích thể thực bào đơn nhân tổng hợp ra IFN. Cấu trúc của IFN - α và IFN - β gần giống nhau. Tuy vậy, các phân tử IFN typ 1 ràng buộc với nhau bởi thụ thể tế bào bề

mặt, và xuất hiện để sinh ra một loạt các đáp ứng miễn dịch, thụ thể của IFN typ 1 là một chuỗi polypeptid đơn tương đương với thụ thể của IFN typ 2 (IFN - γ). Đó cũng là sự phân chia thành các nhóm protein khác nhau như là yếu tố mô. IFN typ 1 có 4 chức năng sinh học chính:

a. Ức chế sự sao chép của virut

IFN là nguyên nhân để các tế bào tổng hợp một lượng enzim như enzim tổng hợp 3'- 5' oligo adenyl ngăn cản sự nhân lên của virut (ADN hoặc ARN). Chức năng kháng virut của IFN typ 1 là khi một tế bào bị nhiễm virut lập tức tiết ra IFN để bảo vệ các tế bào bên cạnh chưa bị nhiễm.

b. Ức chế sự sinh tổng hợp protein

Đó là một enzim ức chế sự sao chép của virut nhưng cũng bao gồm cả các enzim khác ngăn cản sự tổng hợp các aminoaxit. Cơ chế này cũng rất khác nhau, hiệu quả chống virut và chống tăng sinh tế bào không thể tách rời. Người ta đã đề xuất rằng, IFN - β là một chất sinh học ức chế sự phát triển các tế bào. IFN - α được sử dụng như một tác nhân chống tăng sinh trưởng của các khối u. Ví dụ: tế bào leukemia, u mạch ở trẻ...

c. Làm tăng khả năng tan của các tế bào giết tự nhiên

Chức năng quan trọng của tế bào NK (tế bào giết tự nhiên - Natural killer) là giết các tế bào gây nhiễm.

d. Điều chỉnh sự biểu hiện của phân tử MHC I phức hợp phù hợp mô chính và ức chế hoàn toàn biểu hiện của MHC II (Major histocompability complex).

Bởi vì hầu hết lympho bào T tiêu hủy các kháng nguyên lạ mà nó nhận biết được từ trước để phân biệt với MHC. Interferon typ 1 đưa hiệu quả thời kì đáp ứng miễn dịch trung gian lên cao bằng cách nâng cao hiệu quả các lympho bào T giết trung gian. Cũng trong thời gian này, IFN typ 1 cũng có thể ức chế nhận biết trước đáp ứng miễn dịch bằng cách ngăn cản sự hoạt hóa MHC_1 - hạn chế giúp đỡ lympho bào T.

8.2.2.2 Interferon typ 2

Cytokin IFN -γ là chất điều hòa chất kích thích miễn dịch trung gian, một yếu tố cơ bản có nguồn gốc hoạt hóa từ CD_4, CD_8 và lympho bào T. Những Cytokin này đóng vai trò chính trong thời kì đầu của quá trình đáp ứng miễn dịch trung gian tế bào. Cytokin IFN -γ được sử dụng như một biện pháp y học trị liệu cho các bệnh nhân bị bệnh u hạt mãn tính (Chronic Granulomatous Disease - CGD). Bệnh này bắt nguồn từ một sự thay đổi trong thành phần Cytochrom b của hệ thống ôxy hóa NADH, kết quả là bạch cầu không thể sản sinh ra nguồn ôxy. U hạt phát triển ngày càng nhiều hơn trong bạch cầu là chất mới định vị để gây nhiễm hoặc là tác nhân mang tính chất kích thích. IFN -γ có tác dụng như một tác nhân điều khiển hiệu lực, dẫu nó không thể cung cấp các nguồn thông tin (một chức năng thông thường của IFN -γ), chúng làm việc nhờ vào việc kích thích các con đường chống lại vi sinh vật không phụ thuộc oxy. Vì vậy, hiệu quả việc điều trị bệnh nhân đã giảm, tăng chất kích thích và độ nhiễm nghiêm trọng đối với những bệnh nhân bị bệnh mãn tính.

Interferon-γ có rất nhiều chức năng. Đặc biệt là đại thực bào tiêu diệt kháng nguyên từ các vị trí của các chất kích thích.

a) Interferon -γ được gọi là chất sinh miễn dịch hay còn gọi là IFN typ 2, là một glycoprotein có hai chuỗi phân tử giống nhau khoảng 21-24kDa. Mỗi tiểu đơn vị chứa 18kDa polypeptit được mã hóa bởi các gen giống nhau. IFN- γ được sản sinh ra nhờ các tế bào lympho T giúp đỡ CD_4, TH_1 và TH_0 và các thụ thể tế bào CD_4 gần đó. Sao chép ngược trực tiếp khởi đầu như một kết quả của việc hoạt hóa kháng nguyên và được làm tăng nhờ IL2 và IL12. IFN-γ cũng được sản sinh nhờ các tế bào giết tự nhiên. IFN-γ được chia thành nhiều dạng hoạt hóa so với IFN typ 1, đặc biệt là IFN có tác dụng kháng virut và chống tăng sinh trưởng tế bào.

b) IFN-γ có tác dụng kích thích hoạt động mạnh của các thực bào đơn nhân. Nó trực tiếp tổng hợp enzim xuất hiện tự nhiên trong đường hô hấp, cho phép đại thực bào giết các vi sinh vật gây độc. Cùng với tín hiệu thứ hai như là một nội độc tố (LPS) và các yếu tố hoại tử khối u, nó cho phép các đại thực bào giết chết các đại thực bào

ung thư. Các cytokin làm thay đổi trong thực bào đơn nhân nên được gọi là yếu tố hoạt hóa đại thực bào. Qua một số phản ứng khác nhau, đại thực bào được hoạt hóa, chúng đã hình thành một chức năng đặc biệt.

Ví dụ: IFN-γ hoạt hóa đầy đủ đại thực bào để giết thể thực bào nhưng nếu hoạt hóa một phần thì chỉ giết chết tế bào ung thư.

c) IFN-γ làm tăng sự hiện diện phân tử MHC I (ngược lại với IFN typ 1), cũng là nguyên nhân gây ra một việc trình diện hàng loạt các phân tử MHC II. Do vậy, IFN-γ khuếch đại nhận biết của đáp ứng miễn dịch bằng cách thúc đẩy hoạt hóa tế bào phát triển nhằm khắc phục sự hạn chế của CD_4 trên động vật thí nghiệm. IFN-γ có thể tăng lên bằng hai cách: đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch tế bào thông qua các tác dụng của thời kì trước.

d) IFN-γ tác dụng trực tiếp lên lympho bào T và B để thúc đẩy quá trình biệt hóa các tế bào CD_4 để tạo thành TH_1 bên dưới và ức chế sự tăng sinh của các tế bào TH_2. IFN-γ là một trong những Cytokin duy trì sự thành thục của CD_8. Nó cũng tác động đối với tế bào lympho B để thúc đẩy sự phát triển của các phân tử IgG_{2a}, IgG_3 và ức chế sự đóng mở IgG_1, IgE trên chuột. IFN-γ hoạt hóa bạch cầu trung tính, điều chỉnh sự xuất hiện trong đường hô hấp.

e) IFN-γ kích thích sự hoạt hóa tiêu hủy của các tế bào giết tự nhiên ít hơn là IFN typ 1.

f) IFN-γ là một chất kích thích hoạt hóa các tế bào nội mô mạch, thúc đẩy sự kết dính lympho bào T, CD_4 và làm thay đổi hình dạng sao cho giãn mạch lympho phù hợp, IFN-γ cũng có nhiều tác dụng mạnh đến các tế bào nội mô như các yếu tố hoại tử khối u.

8.2.2.3 Các tính chất của IFN

Interferon không trực tiếp gây hiệu quả kháng virut, bởi vì chúng không trực tiếp kết hợp với virut để gây bất hoạt như trong trường hợp kháng nguyên - kháng thể. Hoạt tính của chúng thể hiện ở chỗ: Interferon kích thích việc sản sinh ra một loại protein thứ hai, chính loại protein thứ hai này mới thực sự là protein kháng virut (antivirus). Vì vậy cũng có thể nói: Interferon có bản chất là protein

do tế bào sản sinh ra khi có mặt của các tác nhân cảm ứng nguyên. Chúng có vai trò ức chế một hoặc một số loại virut bằng cách kích thích tế bào sản sinh ra các protein kháng virut. Interferon có những tính chất chung như sau:

- Giữa Interferon và cảm ứng nguyên đã sinh ra nó không có tính đặc hiệu cặp.

- Interferon bền vững với pH axit, bền vững với nhiệt độ, 56°C vẫn giữ nguyên hoạt tính.

- Interferon rất nhạy cảm với các enzim phân giải protein.

- Interferon có hoạt tính kháng nguyên yếu.

- IFN có tính kháng nguyên yếu.

- Xuất hiện sớm 1 - 2 giờ sau khi tế bào được kích thích. IFN được sản sinh ra nhưng chỉ tồn tại trong máu một vài ngày đến một vài tuần lễ. Các thuốc hoặc các tác nhân cảm ứng sinh IFN gọi là Interferonogen. Khi ta dùng Interferonogen không đúng phương pháp thì các tế bào sẽ không sản sinh IFN, đó là hiện tượng "trơ". Do vậy mà dùng các loại chất kích thích sinh IFN hay dùng thuốc thì cũng phải cần đúng phương pháp. IFN có tính đặc hiệu loài vì IFN do các tế bào của loài nào sinh ra thì chỉ bảo vệ cho tế bào của loài đó. Ví dụ: Chúng ta muốn phòng bệnh và trị bệnh cho người thì phải dùng IFN của loài người sinh ra, không thể dùng IFN của loài động vật khác. Đây là một vấn đề khó khăn và hạn chế của IFN.

- IFN có tác dụng ức chế không đặc hiệu đối với các virut và nhiều loại tế bào ung thư. IFN ngăn cản sự nhân lên của nhiều loại virut khác nhau, có thể nói là đối với nhiều loại virut chứ không phải chỉ với virut đã cảm ứng sinh IFN.

- IFN không tác động trực tiếp lên virut như kháng thể mà chúng ngăn cản sự nhân lên của virut theo một cơ chế đặc biệt - cơ chế enzim.

- IFN không phải là kháng thể: Các kháng thể đặc hiệu chỉ được sản sinh bởi các lymphoxit B (tương bào), còn IFN thì được sản sinh bởi tất cả các loại tế bào. Bản thân virut nói chung đã là một tác nhân kích thích sinh IFN. Khi bị bệnh do virut như: cúm, sởi, sốt xuất huyết, viêm não Nhật Bản B, những ngày đầu IFN xuất hiện trong

máu rồi tăng dần, do đó mà số lượng virut giảm dần, càng có nhiều IFN trong máu thì bệnh càng nhẹ, càng nhanh lui và ngược lại. Sau 1-2 tuần bệnh bắt đầu lui, hạ sốt. IFN giảm dần và lúc đó kháng thể đặc hiệt mới xuất hiện, tăng dần và tồn tại lâu. Như vậy, yếu tố làm lui bệnh thời gian đầu chủ yếu là IFN. Còn kháng thể có tác dụng chống tái phát và tái nhiễm lâu dài về sau. Tuy nhiên cũng có tác dụng ngoại lệ. Ví dụ: khi bị nhiễm virut HIV, bộ máy miễn dịch bị rối loạn, nhất là về sau, kể cả IFN và kháng thể gần như không có hiệu quả bảo vệ, qua một vụ dịch bệnh do virut như: cúm, sốt xuất huyết, viêm não Nhật Bản B, viêm gan A... những người bị bệnh ở thể nhẹ, kể cả thể ẩn nhờ có sức đề kháng cao hoặc đã uống một số thuốc kích thích sinh IFN, trong máu vẫn hình thành kháng thể đặc hiệu như được tiêm vacxin. Kháng thể ở đây cũng có tác dụng bảo vệ lâu dài về sau (khi mà trong máu không còn IFN nữa).

8.2.3 Các yếu tố thường xuyên kích thích sinh IFN

Các yếu tố thường xuyên kích thích sinh IFN có thể là: vi khuẩn, virut, protein, nội độc tố vi khuẩn, các lectin DHA (có mặt trong các loại đậu dùng trong thực phẩm), các đường đa (của vi sinh vật, men rượu...), phức hợp kháng nguyên - kháng thể, một số hóa chất và hóa dược kháng nguyên, dị nguyên, nước bọt của các loại côn trùng hút máu (muỗi...), một số chất cao phân tử poly IC, poly GC...

8.2.4 Các tế bào thường xuyên sản sinh ra IFN

Các tế bào đã sản sinh ra IFN một cách thường xuyên là các đại thực bào, tế bào lympho, tế bào giết tự nhiên, tế bào sơ non, các tế bào tổ chức lymphoxit của đường tiêu hóa, đường hô hấp (cụ thể là các amidan, bạch cầu đơn nhân dưới lớp niêm mạc dạ dày, ruột, khí phế quản, phế nang, các mảnh payer ở ruột non, ruột thừa), tế bào gan, tế bào da và cơ, hệ tế bào miễn dịch ngoại vi và trung tâm (hạch bạch huyết, tuyến ức, lách, tủy xương).

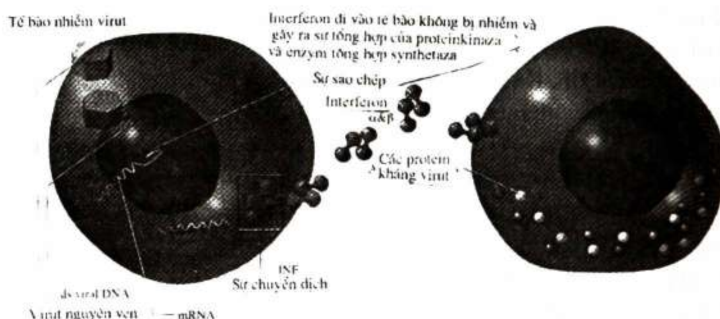
8.2.5 Cơ chế tác động của IFN

Muốn nhân lên, virut bắt buộc phải ký sinh trong tế bào sống, mỗi virut đều được cấu tạo bởi hai thành phần cơ bản như sau:

+ Bộ gen (ADN hoặc ARN) chỉ gồm vài gen đến vài chục gen.

+ Vỏ: Một số protein do bộ gen của virut điều khiển tế bào tổng hợp.

Như vậy, IFN không ngừng ức chế quá trình phiên dịch và làm phân hủy mARN ngoại lai (của virut). Cơ chế này tác động khi tế bào bị nhiễm bất cứ loại virut nào (virut có bộ gen ADN hoặc ARN mạch đơn hay mạch đôi). Tuy vậy người ta vẫn chưa biết rõ bằng cách nào IFN nhận biết được các axit nucleic (gen) ngoại lai của virut.



Hình 14. **Cơ chế hoạt động của Interferon**

Muốn nhân lên virut phải dựa vào hoạt động của tế bào sống. Tế bào chủ có như thế virut "mẹ" khi vào vật chủ bộ gen của nó mới có thể được sao chép thành nhiều bộ gen virut "con" và thành các mARN. Sau đó mARN của virut nhờ các ribosom tế bào vật chủ tạo thành các polyribosom virut, từ đó được phiên dịch ra các protein của virut. Hai thành phần cơ bản (bộ gen và protein) lắp ráp lại thành virion hoàn chỉnh rồi phá vỡ màng tế bào ra ngoài hay nằm trên màng tế bào. Có khi genom của nó gắn vào genom của vật chủ và làm thay đổi ADN. IFN không tác động trực tiếp vào virut như kháng thể mà tác động thông qua các enzim của tế bào khi tế bào hoạt động. Quá trình tác động đó dẫn đến kết quả cuối cùng là: Tế bào mất khả năng tổng hợp các protein cho virut. Nghĩa là làm cho thế hệ con không đủ chất liệu protein để hình thành nên vỏ capsid của virut.

IFN ở ngoài tế bào, tác động vào các thụ thể đặc hiệu ở màng bào tương. Từ đó IFN tác động như một hoormon, nhờ AMP vòng (cAMP: Cycle Adenosine Monophotphate) truyền tin vào nhân tế bào, cảm ứng bộ gen tế bào tổng hợp ra ít nhất là hai enzim:

- Enzim protein kinaza,

- Enzim tổng hợp 2,5A (2,5 oligo - iso - Adenylate Synthetase).

1. Enzim protein kinaza photphorin hóa một yếu tố của tế bào ức chế sự hình thành một phức hợp (gọi là phức hợp khởi động phiên dịch) từ đó ức chế qúa trình phiên dịch mARN của virut thành protein (tức là ức chế tổng hợp protein virut).

2. Enzim tổng hợp 2,5 A denylat sản sinh ra 2,5 A denylat. Sản phẩm 2,5 A denylat hoạt hóa một enzim endonucleaza tế bào. Enzim này phân hủy các mARN tự do của virut. Các mARN tự do làm các phân tử mARN virut không kết hợp được với các ribosom tế bào (để tạo ra các polyribosom) đều bị enzim endonucleaza phân hủy. Do đó, tế bào không tổng hợp được các protein cho virut.

Để so sánh ta có thể nói tóm tắt: Hệ thống miễn dịch tác động trực tiếp vào các kháng nguyên là protein ngoại lai, còn hệ thống IFN tác động vào gen ngoại lai (cụ thể là mARN được sao chép từ gen virut) làm cho gen đó mất tác dụng.

*** Cơ chế chống ung thư của IFN.** Interferon không phải là cơ chế duy nhất chống ung thư, nhưng đã được nghiên cứu khá sâu và đã được ứng dụng trong lâm sàng ngày càng nhiều. Theo những hiểu biết gần đây thì ung thư là loại bệnh do một số tác nhân gây nên:

- Các chất hóa học,

- Các tia xạ,

- Các loại virut.

Các tác nhân gây bệnh kể trên có thể kết hợp với nhau và hằng ngày tác động vào bộ gen tế bào trong cơ thể và có thể gây đột biến gen, đột biến ấy có thể biến tế bào bình thường thành tế bào ung thư, tế bào ung thư bị bộ máy của cơ thể phát hiện và tiêu diệt ngay. Nếu vì lý do nào đó mà cơ thể bị suy giảm miễn dịch kéo dài, tế bào ung

thư không bị tiêu diệt sẽ nhân lên một cách vô tổ chức, dần dần biến thành u ác tính. Nghĩa là nó diệt các tổ chức tế bào xung quanh và nhờ có những enzim mới nó có thể di truyền bộ gen ác tính đó cho tế bào đời sau. Ngoài ra, u đó có thể tách ra, một số tế bào chạy theo dòng bạch huyết hoặc dòng máu, di căn đến một vị trí khác trong cơ thể, phát triển thành khối u ác tính thứ phát, tương tự như u nguyên phát. Dần dần người ta tìm ra nhiều yếu tố trong cơ chế chống ung thư.

Interferon bảo vệ bộ gen tế bào làm cho tế bào không dễ dàng bị đột biến khi cơ thể tiếp xúc với các chất hóa học hay với phóng xạ độc hại hoặc với các virut có trong môi trường sống. Hằng ngày, trong cơ thể của ta vẫn có một tỷ lệ tế bào bị đột biến. Càng có nhiều tế bào bị đột biến thì nguy cơ bị ung thư càng tăng do vậy mà vai trò của IFN là rất lớn.

8.2.6 Ý nghĩa của Interferon

Interferon có một ý nghĩa quan trọng trong điều trị bệnh và tăng cường hệ thống miễn dịch cho cơ thể. IFN được tìm ra khi một số bệnh nan giải trên toàn cầu chưa có cách nào chữa khỏi. IFN ngăn ngừa sự nhân lên của virut, chống tăng sinh các tế bào đã bị đột biến. Vì vậy có thể chống được bệnh ung thư

Sản xuất IFN bằng kỹ thuật di truyền tái tổ hợp. Hiện nay IFN bắt đầu nhập vào thị trường thuốc nước ta với số lượng ngày một gia tăng.

Nhưng tác dụng ngăn cản virut nhân lên của IFN chỉ phát huy tốt khi các tế bào chưa bị nhiễm virut. Khi tế bào đã bị nhiễm virut rồi thì tác dụng của IFN bị hạn chế. Trong thực tế, IFN được dùng để điều trị dự phòng hoặc dùng để điều trị các tổn thương nông như viêm giác mạc do *Herpes*. Hơn nữa, IFN có tính chất đặc hiệu loài nên việc sử dụng IFN để điều trị cho người tương đối khó khăn vì giá thành quá đắt đối với đa số nhân dân, nên chưa được dùng rộng rãi trên toàn thế giới. Việc sản xuất ra IFN là một điều khó khăn đối với công nghệ sinh học của nước ta hiện nay.

8.3 Các cơ chế bảo vệ đặc hiệu

Các cơ chế bảo vệ đặc hiệu để chống lại các vi sinh vật có độc lực không cao. Nếu các vi sinh vật có độc lực không cao thì cơ thể phải có cơ chế miễn dịch đặc hiệu được hoạt hóa. Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu của cơ thể thường xảy ra trong vài ngày sau khi vi sinh vật xâm nhập. Vì vậy, có khi người bệnh đã bị chết trước khi xảy ra quá trình miễn dịch đặc hiệu. Cơ chế miễn dịch đặc hiệu do các kháng thể chịu trách nhiệm đảm nhận.

- Kháng thể còn gọi là các globulin, có trong huyết thanh của người và động vật có khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên kích thích ra kháng thể có bản chất là một protein do một loại tế bào tổng hợp, nên khi có kháng nguyên xâm nhập thì lập tức kháng thể xuất hiện, tham gia phản ứng với kháng nguyên một cách đặc biệt, có 5 loại globulin là: IgG, IgM, IgA, IgD và IgE. Những globulin này có các đặc điểm sau:

+ Mỗi phân tử IgG đều có hai chuỗi polypeptid nặng - (chuỗi H) và hai chuỗi polypeptid nhẹ chuỗi L.

+ Các chuỗi này bao giờ cũng có từng đôi và hoàn toàn giống nhau trong mỗi phân tử Ig.

+ Tất cả các Ig đều có các chuỗi L thuộc typ Lamda hay Kappa, nhưng chuỗi H của các lớp Ig thì lại khác nhau.

Trong cơ thể chúng ta, trong suốt cuộc đời gặp rất nhiều các loại kháng nguyên, như các kháng nguyên của các vi sinh vật cũng như các dị nguyên. Hệ thống kháng thể đặc hiệu tương ứng với các kháng nguyên trên sẽ xảy ra nhiều kiểu đáp ứng miễn dịch khác nhau. Nên người ta cần phải xác định xem có đáp ứng miễn dịch nào có mối quan hệ với cơ chế bảo vệ. Ví dụ như tìm kháng thể kháng lại độc tố vi khuẩn như kháng thể kháng độc tố bạch hầu. Trong thực tế cũng khó xác định được kháng thể nào là phù hợp và có vai trò bảo vệ cơ thể. Ngày nay bằng những kỹ thuật hiện đại người ta đã cho thấy kháng thể bảo vệ có những tác dụng khác nhau đối với những vi sinh vật:

+ Có khả năng làm ngưng kết và bất hoạt virut.

+ Làm tan vi khuẩn và virut.

+ Có khả năng trung hòa độc tố vi khuẩn.

+ Ngăn ngừa khả năng bám dính của vi sinh vật và không cho chúng phát triển sang các cơ quan khác.

Thực tế có nhiều trường hợp người ta thấy các vi sinh vật thường ký sinh trong các tế bào, các kháng thể đặc hiệu không thể phát hiện được các virut này, các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào có vai trò quan trọng để chống lại những vi sinh vật này.

Thời gian hình thành và tồn tại của kháng thể là rất khác nhau, chúng phụ thuộc vào bản chất của các kháng nguyên, sự đáp ứng của từng loại có thể có đối với kháng nguyên.

Tóm lại, mỗi cơ thể chúng ta đều có những phản ứng chống lại các mầm bệnh hay vật lạ bởi yếu tố đặc hiệu hoặc không đặc hiệu.

Câu hỏi kiểm tra

1. Hãy nêu những phản ứng của cơ thể khi có vi sinh vật hoặc vật lạ xâm nhập?
2. Tại sao vi sinh vật vẫn vào được cơ thể?
3. Phản ứng miễn dịch không đặc hiệu là những yếu tố nào?
4. Tính chất của Interferon? Nêu các loại Interferon và nhiệm vụ của nó trong bảo vệ cơ thể?
5. Cơ chế của Interferon?
6. Những tính chất kích thích sản sinh Interferon?
7. Ý nghĩa của interferon? Interferon có những hạn chế gì?
8. Dùng Interferon để điều trị ung thư có được không? Vì sao?
9. Thế nào là phản ứng bảo vệ đặc hiệu? Nó khác bảo vệ không đặc hiệu như thế nào?

Chương 9

VI SINH VẬT GÂY NHIỄM TRÙNG Ở BỆNH VIỆN

Học xong chương này anh, chị sẽ hiểu được:

1. Tầm quan trọng của vấn đề nhiễm trùng bệnh viện.
2. Những vi sinh vật thường gây nhiễm trùng trong bệnh viện.
3. Các bệnh nhân sau khi phẫu thuật thường bị nhiễm bởi một số vi sinh vật như thế nào?
4. Biện pháp ngăn chặn nhiễm trùng ở bệnh viện.
5. Những tác nhân gây nhiễm trùng từ bên ngoài đối với bệnh nhân nằm trong bệnh viện.
6. Những tác nhân khác ở bên trong bệnh viện gây nhiễm trùng cho bệnh nhân.
7. Những vi sinh vật thường gây nhiễm trùng ở bệnh viện khi vật chủ có những thương tổn.
8. Sự nhạy cảm của bệnh nhân đối với các loại nhiễm trùng ở bệnh viện.

Nhiễm trùng bệnh viện (nosocomial) là các bệnh bị mắc phải do nhiễm trùng trong bệnh viện. Thành ngữ *nosocomial* theo tiếng Hy lạp có nghĩa là bệnh tật và bệnh viện. Đáng báo động là tỷ lệ các căn bệnh do nhiễm trùng trong bệnh viện ngày một gia tăng trên toàn thế giới. Có rất nhiều loài vi sinh vật thông thường vô hại đối với người khỏe mạnh nhưng lại gây bệnh rất nguy hiểm cho bệnh nhân trong bệnh viện hoặc những người có cơ chế miễn dịch đã bị suy yếu do bệnh tật và các liệu pháp hóa học gây ra. Các tác nhân gây bệnh này có thể được hình thành từ nhiều nguồn khác nhau trong môi trường bệnh viện, bao gồm: không khí trong phòng bệnh hoặc các y bác sĩ chữa trị và chăm sóc sức khỏe bệnh nhân đã bị nhiễm trùng.

Sự nhiễm trùng xảy ra trong bệnh viện vì chúng chứa các vi sinh vật hoặc tác nhân gây nhiễm trùng. Sự lây nhiễm của các tác nhân gây nhiễm trùng này là do bệnh nhân nhạy cảm với căn bệnh nhiễm trùng nào đó. Chúng tạo thành một chu kì nhiễm trùng. Để ngăn ngừa các căn bệnh nhiễm trùng mắc phải đối với bệnh nhân trong bệnh viện thì chu kì nhiễm trùng này cần phải được loại bỏ. Vì những hiện tượng nhiễm trùng bệnh viện thường xuyên xảy ra nên điều cần thiết là phải có một chương trình kiểm soát nhiễm trùng bệnh viện. Đối tượng của việc kiểm soát sự nhiễm trùng này là cần theo dõi các bệnh nhân, có cán bộ chăm sóc sức khỏe đối với từng bệnh nhân. Bên cạnh đó, việc xác định số lượng và chủng loại các vi sinh vật gây bệnh có khả năng sống sót trong môi trường bệnh viện cũng phải được đặt ra. Muốn vậy, các bộ phận giám sát nhiễm trùng bệnh viện và các cán bộ phòng thí nghiệm phải phối hợp chặt chẽ với nhau để giải quyết các trường hợp nhiễm trùng bệnh viện cũng như phòng ngừa các trường hợp nhiễm trùng mới. Để cho việc kiểm soát nhiễm trùng bệnh viện có hiệu quả thì cần phải tăng cường giáo dục chống nhiễm trùng bệnh viện và cần có sự phối hợp hành động của tất các các tổ chức thành viên trong bệnh viện.

9.1 Lịch sử phát triển và nghiên cứu nhiễm trùng trong bệnh viện

Nhiễm trùng ở bệnh viện đã trở thành một vấn đề không thể bỏ qua ngay từ khi các bệnh viện đầu tiên được thành lập. Để ngăn chặn

sự lây nhiễm của các loại dịch bệnh trong thế kỷ 18, người ta đã cho xây dựng các bệnh viện riêng biệt cho các bệnh nhân sốt rét, đậu mùa và dịch hạch... Tuy nhiên, rác thải bệnh viện có ở khắp mọi nơi và có rất nhiều bệnh nhân phải nằm trên đệm trấu là vị trí dễ truyền bệnh chết người. Ở đâu đâu cũng có giun và sán, căn bệnh nhiễm trùng lây lan rất nhanh từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác. Tuy nhiên, vào giữa thế kỷ 18, đã có rất nhiều giáo sư bác sĩ bắt đầu phát triển các lý thuyết và biện pháp kiểm soát nhiễm trùng bệnh viện mới. Do vậy hạn chế đáng kể tỉ lệ tử vong của nhiều căn bệnh như sốt cấp tính cũng như các bệnh nhiễm trùng mắc phải trong bệnh viện khác. Oliver Wendell Holnes, Ignaz Philipp Semmelweis, Florence Nightigale, Louis Pasteur và Joseph Lister là những người đi tiên phong trong lĩnh vực chống nhiễm trùng bệnh viện, ở nửa cuối thế kỷ 18.

Holmes và Semmelweis đã trở thành nổi tiếng và các công trình nghiên cứu của họ gắn liền với việc sử dụng sulfonamid để chữa các căn bệnh nhiễm trùng, dùng chất kháng sinh để ngăn chặn nhiễm trùng bệnh viện. Các ông còn đưa ra các lý thuyết mầm bệnh cũng như các phương pháp lau rửa, vệ sinh trong bệnh viện và cuối cùng là chương trình miễn dịch để ngăn ngừa các hiện tượng nhiễm trùng bệnh viện đã được đặt ra.

Kể từ năm 1950, việc sử dụng chất kháng sinh trong các bệnh viện đã mang lại hiệu quả thực tế to lớn, chủ yếu tập trung vào ba tác dụng chính sau đây: giảm tỷ lệ các ca nhiễm trùng bệnh viện, tuyển chọn các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh và giảm tỉ lệ tử vong do các căn bệnh nhiễm trùng bệnh viện gây ra.

Tất cả các bác sĩ nói trên, mỗi người đều có những phương pháp riêng để ngăn ngừa và điều trị các căn bệnh nhiễm trùng bệnh viện khác nhau nhưng đều có chung một quan điểm là các y tá, bác sĩ và người thăm bệnh nhân là các tác nhân truyền bệnh không thể bỏ qua. Chính vì vậy để kiểm soát sự lây lan của các căn bệnh nhiễm trùng trong bệnh viện, đối tượng đầu tiên cần phải kiểm soát đó là đội ngũ y bác sĩ, y tá họ cần phải được tẩy trùng trước khi vào phòng phẫu thuật. Chẳng hạn như mặc quần áo đã khử trùng, rửa tay bằng clorin, sulfomit hay nếu một bác sĩ vừa phẫu thuật cho một bệnh

nhân mắc bệnh nhiễm trùng thì phải thay quần áo và không được tiếp tục vào phòng phẫu thuật sau 24 giờ. Tuy nhiên, tất cả các biện pháp này đều không ngay lập tức lại được các bác sĩ đương thời đón chào. Mà phải chờ tới cuối thế kỷ 18, khi Louis Pasteur chứng minh rằng mầm mống của bệnh tật là do các vi sinh vật gây ra thì mọi người mới tuân thủ nghiêm ngặt các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng bệnh viện. Vi sinh vật nhiễm vào bác sĩ, không khí, dụng cụ phẫu thuật. Do vậy, tẩy trùng phòng phẫu thuật, thiết bị phẫu thuật cũng như kíp mổ là rất cần thiết và trên thực tế đã cho phép hạn chế đáng kể tỉ lệ tử vong của các bệnh nhân sau phẫu thuật.

9.2 Các vi sinh vật gây nhiễm trùng trong bệnh viện

***Bảng 18.* Các vi sinh vật gây nhiễm trùng sau phẫu thuật tại bệnh viện**

Quá trình phẫu thuật	*Vùng nhiễm trùng*	*Các tác nhân gây nhiễm trùng phổ biến nhất*
Huyết quản, mổ tử cung, cắt bỏ dạ con, cắt bỏ, nối các bộ phận giả, tiêm chất gây mê và phẫu thuật ngực (trừ tim)	Các vùng bị cắt bỏ	*S.aureus*, *Staphylococcus* khác, hoặc *Enterococcus* sp.
Ruột, túi mật, dạ dày, ruột thừa và bụng	Các vùng bị cắt bỏ	Các tác nhân gây bệnh thay đổi nhiều nhưng có một số vi khuẩn Gram âm, đặc biệt là *Enterococcus* sp, là phổ biến nhất
Mổ tử cung, cắt bỏ dạ con (loại bỏ dạ con)	Sâu trong bụng, lớp lót của dạ con, cổ âm đạo	*Enterococcus* sp, *Streptococcus* nhóm B và *E. coli*
Cắt bỏ, nối xương gẫy, cấy ghép các bộ phận giả, tiêm thuốc mê, các ca phẫu thuật lại khác, phẫu thuật cuống tim,	Các bộ phận nội tạng được phẫu thuật	*S. aureus* và *E. coli*
Sự nhiễm trùng các dụng cụ phẫu thuật nội tạng, các phẫu thuật ngực	Dòng máu	*S. aures* và các vi sinh vật khác

Ngay từ thế kỷ thứ 18, các nhà khoa học đã phát hiện ra nhiều loại vi sinh vật khác nhau trực tiếp hoặc gián tiếp tham gia vào quá trình truyền bệnh từ các tác nhân mang mầm bệnh sang người nhạy cảm với các căn bệnh nhiễm trùng trong bệnh viện. Chẳng hạn như, sự nhiễm trùng vi khuẩn *Staphylococcus* vào các thiết bị phẫu thuật trong khoa nhi, gây ra các ca tử vong do bệnh sốt cấp tính ở trẻ em. Ngoài ra, các vi khuẩn *S. aureus, C. albicans* còn gây ra bệnh nhiễm trùng máu và nhiễm trùng cơ hội ở các cơ quan khác. Các trực khuẩn hình que Gram âm gây ra bệnh viêm phổi như *M. turberculosis.* Một số ví dụ về vi sinh vật gây nhiễm trùng ở vùng cơ thể khác nhau trong bệnh viện (bảng 18).

9.3 Kiểm soát và phòng ngừa các căn bệnh nhiễm trùng ở bệnh viện

Dịch tễ học các căn bệnh mắc phải do nhiễm trùng bệnh viện là một môn khoa học nghiên cứu các tác nhân gây ảnh hưởng đến tần số xuất hiện và sự phân tán của các loại bệnh trong bệnh viện. Các tác nhân cần thiết để một quá trình nhiễm trùng có thể xảy ra bao gồm:

1. Nguồn vi sinh vật có thể gây ra hiện tượng nhiễm trùng.
2. Con đường truyền nhiễm của các vi sinh vật này.
3. Vật chủ nhạy cảm với sự nhiễm trùng của các vi sinh vật đó.

9.4 Các nguồn vi sinh vật gây ra sự nhiễm trùng ở bệnh viện

Các ổ nhiễm trùng

Có thể là các cơ thể sống (thông thường là người, động vật, hoặc côn trùng) có chứa các tác nhân gây bệnh hoặc các loại đồ dùng, dụng cụ, dược phẩm đã bị nhiễm bởi các loại vi sinh vật gây bệnh nhiễm trùng. Các loại nhiễm trùng được xếp vào hai nhóm chính sau đây:

1. *Các nhiễm trùng từ bên ngoài (ngoại nhiễm trùng)* phát sinh bởi các loại vi sinh vật từ các nguồn bên ngoài, môi trường hoặc dụng cụ, thuốc men.

2. *Các nhiễm trùng từ bên trong (nội nhiễm trùng)* phát sinh bởi các vi sinh vật bên trong cơ thể, thông thường là các vi sinh vật đường ruột.

• Các nhiễm trùng từ bên ngoài

Do các mục tiêu riêng của nó, trong bệnh viện luôn có bệnh nhân, người chăm sóc sức khỏe bệnh nhân và người nhà bệnh nhân. Một số các cá nhân này có thể mang các vi sinh vật gây nhiễm trùng: họ là những người có thể gây ra sự nhiễm trùng bệnh viện hoặc họ có thể là những người khỏe mạnh nhưng chứa các vi sinh vật gây bệnh. Chính vì vậy, bệnh nhân có thể bị nhiễm trùng từ chính các cá nhân này.

Các vi sinh vật gây ra sự nhiễm trùng bệnh viện từ bên ngoài cũng có thể phát triển từ môi trường bệnh viện. Một số nguồn vi sinh vật tiềm ẩn nhất có liên quan tới các căn bệnh nhiễm trùng bệnh viện bao gồm các loại máy điều hòa không khí, sàn nhà, bình truyền nước trên giường, kem dính trên tay, thuốc nước dùng để xoa lên cơ thể, các loại hoa có trong phòng của bệnh nhân, bàn dao cạo râu, dụng cụ, giẻ rửa bát, gạc, bồn rửa bát, và vòi nước... Các tác nhân gây nhiễm trùng bệnh viện còn được phát hiện thấy trong các thiết bị y tế và các loại thuốc nước đã bị nhiễm, chúng bao gồm các loại kim truyền đạm, nhiệt kế vòm miệng, dịch truyền vào cơ thể, thiết bị hô hấp, máy lọc, thiết bị đo độ ẩm, các thiết bị áp lực và các thiết bị khác.

• Nhiễm trùng bệnh viện từ bên trong

Cho dù một số căn bệnh nhiễm trùng bệnh viện có nguồn gốc từ bên ngoài song hầu hết các trường hợp còn lại đều do nhiễm trùng bên trong xảy ra tại bệnh viện. Ngày nay, hầu hết các căn bệnh do nhiễm trùng bệnh viện đều do các vi khuẩn có trên da như *Staphylococcus aureus*, các vi sinh vật đường ruột như *E. coli,* hoặc *Streptococcus faecalis,* có ở các bộ phận khác của vật chủ là người khỏe mạnh. Rất nhiều các vi sinh vật này là các tác nhân có khả năng gây ra các căn bệnh nguy hiểm. Chúng hay tấn công các cơ thể khi những cơ thể mà cơ chế bảo vệ đã bị suy yếu. Nếu một bệnh nhân có hệ thống miễn dịch bị tổn thương thì các tác nhân gây bệnh tiềm tàng này có khả năng phát triển nhanh chóng và gây ra sự nhiễm

trùng. Hai nguồn tác nhân vi sinh vật gây bệnh tiềm tàng nhất là tay của người chăm sóc sức khỏe và da, các màng nhày, nước bọt, phân và nước tiểu của bệnh nhân.

9.5 Sự lây truyền của các vi sinh vật gây nhiễm trùng

Quá trình lây truyền của các loại vi sinh vật gây nhiễm trùng từ vật chủ này sang vật chủ khác và trình tự nhiễm trùng vào một vật chủ có thể xảy ra theo nhiều con đường khác nhau và đã được biết tới trước chu kì nhiễm trùng. Trong thời gian của chu kì truyền bệnh này có thể tồn tại các nguồn nhiễm của chúng ở nhiều dạng khác nhau.

Các tác nhân vi sinh vật gây bệnh có thể xâm nhập vào cơ thể theo không khí khi người bệnh hít thở, ho, thậm chí cả trong khi nói hoặc cũng có thể từ các trang thiết bị y tế, côn trùng, người thân... Các tác nhân gây bệnh còn có thể tồn tại ở bên trong vật chủ như trong ruột, bộ phận sinh dục hoặc mồ hôi da và các vết thương đã bị nhiễm trùng.

Khi chu kì nhiễm trùng tiếp tục diễn ra, các tác nhân vi sinh vật gây nhiễm trùng có thể nhiễm vào các cơ thể nhạy cảm bằng nhiều con đường khác nhau. Họ có thể bị lây nhiễm bởi tiếp xúc trực tiếp (như bắt tay, hôn và quan hệ tình dục), và do tiếp xúc với các tác nhân gây bệnh là động vật hay do truyền nước (đã bị nhiễm trùng) cho bệnh nhân, thực phẩm hoặc sữa. Trong một số trường hợp, các tác nhân gây bệnh có thể được mang bởi côn trùng và động vật chân khớp sau khi đốt vào cơ thể qua các vật chủ khác, thông qua đó phát tán rộng rãi các vi sinh vật gây bệnh.

9.6 Sự nhạy cảm của bệnh nhân đối với các căn bệnh nhiễm trùng

Có rất nhiều tác nhân có liên quan tới hiện tượng nhiễm trùng trong bệnh viện. Ví dụ, trẻ em và người già là những người có mức độ miễn dịch thấp hơn so với các bệnh nhân lớn khiến cho họ dễ gặp phải các căn bệnh nhiễm trùng bệnh viện hơn cả. Tuy nhiên, các hệ

thống để phòng kháng sinh bình thường của bất cứ bệnh nhân nào có thể làm cho suy yếu bởi các tác nhân như một bệnh nhiễm trùng đang có, các vết thương, phẫu thuật, tia tử ngoại, các tác nhân kìm chế miễn dịch, hoặc các thiết bị và dụng cụ được cấy ghép vào cơ thể. Sự nhạy cảm của một người bệnh đối với sự nhiễm trùng có thể được tăng lên nhờ các điều kiện y tế và các dược phẩm được sử dụng, chúng cho phép các vi sinh vật đường ruột bình thường được truyền từ khu vực này của cơ thể tới những khu vực khác trên cơ thể của bệnh nhân và do vậy trở thành các tác nhân gây bệnh tiềm tàng. Chẳng hạn như *E. coli* thông thường cư trú trong đường ruột, nhưng các vi khuẩn này sẽ trở thành tác nhân gây bệnh chết người khi chúng có mặt trong đường tiết niệu của người bệnh. Các tác động gây ra sự xây xát da như mổ, tiêm cũng như cấy ghép các bộ phận đều tạo điều kiện thuận lợi cho sự nhiễm trùng của các vi khuẩn *S. aureus* và *S. epidermidis*.

***Bảng 19.* Những vi sinh vật gây nhiễm trùng đối với các vật chủ có cơ chế phòng ngừa bị tổn thương**

Các điều kiện lây nhiễm	*Các vi sinh vật nhiễm trùng*
Hệ thống miễn dịch bị ức chế (bệnh nhân đang tiếp nhận các tác nhân hóa học để khử hoặc ức chế sự hình thành các chất kháng thể), chạy thận nhân tạo.	*Aspergillus* sp.
Phẫu thuật bụng, gây mê.	*Bacteroides fragelis*
Cấy ghép các bộ phận nhân tạo giả vào cơ thể như van tim, tiếp nhận các bộ phận cấy ghép bị ức chế miễn dịch.	*Candida albicans*
Xông đường tiết niệu.	*E. coli*
Các mô bạch huyết ác tính.	*Cryptococcus neoformans*
Tiếp nhận dị ghép miễn dịch bị ức chế.	*Herpes simplex*
Tiếp nhận ghép tim đã xử lý kháng sinh hoặc miễn dịch bị ức chế.	*Klebsiella* sp.
Xông đường tiết niệu, phẫu thuật bụng.	*Proteus* sp.
Bệnh bạch cầu của các bệnh nhân ung thư, sự rối loạn trong quá trình sản sinh các tế bào máu.	*Pseudomonas aeruginosa*
Truyền chất, ghép các bộ phận giả như van tim, gân tay hay mắt...	*Staphylococcus aureus*
Bướu	*Streptococcus pneumoniae*

Cho tới năm 1986, các Trung tâm Kiểm soát dịch bệnh của Mỹ đã phân lập được 29.562 chủng vi sinh vật gây nhiễm trùng bệnh viện khác nhau trên khắp các bệnh viện của nước này. Trong số đó hơn một nửa (53,7%) là các vi khuẩn gây ra hầu hết các bệnh nhiễm trùng khác nhau, đặc biệt là ***E. coli*** (trong đường tiết niệu), *Pseudomonas aeruginosa* (ống khí quản dưới), *Enterococcus* (các vết mổ sau phẫu thuật, đường khí quản), *Staphylococcus* (các vết mổ sau phẫu thuật) và *Klebssiella spp* (ống khí quản dưới). Ngoài ra còn có một số vi sinh vật là tác nhân gây bệnh nguy hiểm khác như *Proteus, Serratia, Bacteroides, Citrobacter, Enterobacter và Candida*...

Trên đây chỉ là một vài ví dụ cụ thể khẳng định một số vi sinh vật gây bệnh nhiễm trùng ở bệnh viện, còn nhiều vi sinh vật khác (ở các nước) trong điều kiện vệ sinh khác nhau chắc chắn sẽ có tỷ lệ nhiễm trùng bệnh viện khác nhau.

Phòng chống

Để phòng chống nhiễm trùng bệnh viện nói chung và nước ta nói riêng trước hết cần phải chú ý những nguyên tắc tối thiểu sau.

- Tăng cường vệ sinh trong các bệnh viện, tẩy, sát trùng khu ở của bệnh nhân, các dụng cụ y tế cần vô trùng tuyệt đối.

- Các y bác sỹ, cần giữ đúng nguyên tắc của mình khi tiếp xúc, khám bệnh cho bệnh nhân cũng như tuân thủ nghiêm ngặt các quy định phòng vô trùng phòng mổ, các dụng cụ mổ và có phương án cách ly tốt đối với người bệnh từ quần áo, khẩu trang...

- Người nhà bệnh nhân khi vào bệnh viện thăm bệnh nhân cần có quần áo của bệnh viện khoác, sử dụng giầy dép đi trong nhà, thăm bệnh nhân đúng giờ.

Có nội quy thăm bệnh nhân và biện pháp vệ sinh trong khi giao tiếp với bệnh nhân.

Câu hỏi kiểm tra

1. Nêu những ý nghĩa của vấn đề nhiễm trùng bệnh viện?
2. Tại sao trong bệnh viện người khỏe mạnh lại dễ bị nhiễm trùng?

3. Trong bệnh viện những tác nhân nào có thể là nơi cư trú của vi sinh vật?
4. Phòng mổ được coi là phòng vô trùng, nhưng tại sao người bệnh sau khi mổ lại dễ bị nhiễm bệnh?
5. Nêu những vi sinh vật thường nhiễm trong bệnh viện?
6. Thế nào là nhiễm trùng bên ngoài bệnh viện và trong bệnh viện?
7. Tại sao những người có tổn thương lại dễ bị nhiễm một số vi sinh vật? Hãy kể tên những vi sinh vật mà anh, chị biết?
8. Muốn ngăn chặn nhiễm trùng bệnh viện ta phải làm gì?

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Nguyễn Đình Bảng, Hoàng Ngọc Hiển, Phạm Lê Hùng, Đàm Viết Cương (1992). *Vi sinh vật y học*. NXB Đại học và Trung học chuyên nghiệp Hà Nội.

[2] Lê Huy Chính (chủ biên) và cộng sự (2001). *Vi sinh y học*. NXB Y học, Hà Nội.

[3] Nguyễn Thị Chính (chủ biên), Ngô Tiến Hiển (2001). *Virut học*. NXB Đại học Quốc gia Hà Nội.

[4] Phạm Văn Ty (2001). *Miễn dịch học*. NXB Đại học Quốc gia Hà Nội.

[5] Bailey & Scott's (1994). *Diagnostic Microbiology*. Ellen J. Baron, Lance R. Peterson, Sydney M. Finegold, Los Angeles, California.

[6] Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case (2002). *Microbiology - An Introduction*. Presented by The British Council, p577 - p720.

[7] Michael J. Pelczar Jr. (1993). *Microbiology concepts and applications*. New York.

[8] Paul.O, Sondra Schlesinger, D. Leib (1992). *Medical Microbiology / Virology*.

[9] Rosypal.S. (2000). *Úvod do molekulární biologie*. Trëtí dil. (Molerkulární biologie virus, mutageneze, Kancerogeneze a rekombinace, opravy poškožené DNA). BRNO.

[10] Wesley. A. Volk. Jay. C. Borwn (1997). *Basic Microbiology*. School of Medicine, University of Virginia.

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI

16 Hàng Chuối - Hai Bà Trưng - Hà Nội

Điện thoại: (04) 9715012; (04) 7685236. Fax: (04) 9714899

E-mail: nxb@ vnu.edu.vn

* * *

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Giám đốc: PHÙNG QUỐC BẢO

Tổng biên tập: PHẠM THÀNH HƯNG

Chịu trách nhiệm nội dung:

Hội đồng nghiệm thu giáo trình

Trường ĐHKHTN – Đại học Quốc gia Hà Nội

Người nhận xét: GS. TS. PHÙNG ĐẮC CAM

PGS. TS. KIỀU HỮU ẢNH

Biên tập: PHÙNG ĐỨC HỮU

Trình bày bìa: NGỌC ANH

VI SINH VẬT Y HỌC

Mã số: 1K-04053-01105

In 1000 cuốn, khổ 16 x 24 tại Nhà in Đại học Quốc gia Hà Nội

Số xuất bản: 410/113/XB-QLXB, ngày 10/2/2004.

Số trích ngang: 368 KH/XB

In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2005